

SUBSTITUENTENEFFEKTE IN DER ^{15}N -NMR SPEKTROSKOPIE

PYRIDINE, PYRIMIDINE, ANILINE UND HYDRAZONE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
WERNER HANS STAEDLI
aus Zürich und Horgen ZH

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn

1981

Zürich 1980

Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SUBSTITUENTENEFFEKTE IN DER ^{15}N -NMR SPEKTROSKOPIE

PYRIDINE, PYRIMIDINE, ANILINE UND HYDRAZONE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
WERNER HANS STAEDELI
aus Zürich und Horgen ZH

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn

Zürich 1980
Zentralstelle der Studentenschaft

SUBSTITUTIONSEFFEKTE IN DER 101-NMR SPECTROSKOPIE

BYRONIE E. THOMAS AND J. ANDERSON

Department of Chemistry
University of Illinois
Urbana, Illinois 61801

Received May 15, 1968
Revised July 10, 1968



Published by Elsevier
Amsterdam, 1968

0022-2720/68/0000-0000\$01.00

© 1968 Elsevier

Printed in the Netherlands

Many of the sources of ^{15}N -chemical shifts are not well understood yet. (...) Perhaps it's best to recognize the present empirical state of ^{15}N -NMR. spectroscopy, collecting data when possible, but without prejudicing ourselves about the type of answers we expect.

R.L. Lichter, 1978

Meinen Eltern
und Brigitt

Während der Ausführung der vorliegenden Dissertation wurde mir immer wieder tatkräftige Unterstützung zuteil. Ich fühle mich daher folgenden Personen zu speziellem Dank verpflichtet:

In erster Linie meinem Lehrer

Herrn Prof. W. von Philipsborn

der mir mit Interesse, Geduld und wertvollen Anregungen über manches "Tief" hinweghalf und mich zu neuen Experimenten anspornte;

Herrn Dr. W. Schwotzer, ohne dessen instrumentelle Beiträge diese Arbeit nicht in diesem Umfang hätte durchgeführt werden können;

den Herren Dr. I. Kompiš und Dr. A. Wick, Hoffmann-LaRoche AG, Basel, die immer wieder bereitwillig auf meine Wünsche eingegangen sind;

Herrn dipl. chem. R. Kalbermatten für die Synthese der markierten Folsäure;

Herrn Dr. P. Bigler für die Mithilfe bei der Realisierung der INEPT-Experimente;

sowie allen Kolleginnen und Kollegen, die mir mit Rat-schlägen und Diskussionen weitergeholfen haben.

Nicht zuletzt gebührt ein herzlicher Dank meiner Frau Brigitt für das Verständnis, das sie meiner Arbeit entgegengebracht hat und für die sorgfältige Reinschrift dieses Manuskripts.

INHALTSVERZEICHNIS

I. GRUNDLAGEN DER ^{15}N -NMR.SPEKTROSKOPIE

1. Messung von ^{15}N -NMR.Spektren	9
1.1. Einleitung	9
1.2. Neuere Messmethoden	10
2. Die chemische Verschiebung	17
2.1. Die Abschirmkonstanten	17
2.2. Der Standard	21
3. Zuordnungstechniken	22
3.1. Resonanzpositionen	22
3.1.1. Substituenteninkremente	22
3.1.2. Solvenseffekte, Protonierungen	31
3.1.3. Shiftreagentien	34
3.2. Kopplungskonstanten	35
3.2.1. Protonengekoppelte Spektren	35
3.2.2. Off-Resonance entkoppelte Spektren	38
3.2.3. Kopplungen mit anderen Kernen	40
3.3. Relaxation	42
3.3.1. NH_2 , NH und tertiäre Stickstoffe	42
3.3.2. Relaxationsreagentien	45

II. EIGENE ARBEITEN

1. Chemische Verschiebungen	47
1.1. Aminopyridine und Aminopyrimidine	47
1.1.1. Ringstickstoffe und Aminogruppen	47
1.1.2. Protonierungsstudien	58

1.2.	Substituenteninkremente	63
1.2.1.	Pyridine	63
1.2.2.	Pyrimidine	72
1.3.	Heterocyclische N-Oxide	81
1.4.	Anwendung von Shiftreagentien	88
1.5.	Experimentelles	94
2.	Solvens-Substrat-Wechselwirkungen und weitreichende Substituenteneffekte: Aniline und Hydrazone	96
2.1.	Resultate	98
2.2.	Diskussion	107
2.2.1.	Allgemeines	107
2.2.2.	N(1) der Hydrazone	109
2.2.3.	N(2) der Hydrazone	115
2.2.4.	Aniline	117
2.3.	Schlussfolgerungen	121
2.4.	Experimentelles	125
3.	^{15}N -Spinkopplungen	126
3.1.	N,H-Kopplungskonstanten in Aminopyridinen und -pyrimidinen	126
3.2.	N,C-Kopplungskonstanten im 5,10-Methylen-tetrahydrofolsäure-Dianion	132
3.3.	Experimentelles	137
III.	ZUSAMMENFASSUNG	138
IV.	LITERATUR	140

I. GRUNDLAGEN DER ^{15}N -NMR.SPEKTROSKOPIE

1. Messung von ^{15}N -NMR.Spektren

1.1. Einleitung

Der Stickstoff spielt in einer Vielzahl von Verbindungen eine wichtige Rolle. In biologischen Systemen ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Stickstoff eine der Kräfte die "die Welt im Innersten zusammenhalten". Es ist also nicht erstaunlich, wenn bereits in den Anfängen der NMR.Spektroskopie die Stickstoffresonanz (^{14}N) zur Strukturaufklärung herangezogen wurde. Mit Hilfe der ^{14}N -NMR.Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass das Nitramid ($\text{H}_2\text{N}-\text{NO}_2$) tatsächlich als primäres Amid der Salpetersäure formuliert werden darf [1]. Bei dieser Anwendung machten die Autoren mit der unangenehmen Eigenschaft des ^{14}N -Isotops, dem Quadrupolmoment, Bekanntschaft. Dieses kann eine derartige Linienverbreiterung hervorrufen, dass Resonanzlinien im Rauschen versteckt bleiben. Das andere Isotop, ^{15}N , hat seinerseits seine geringe natürliche Häufigkeit als grössten Nachteil. Die Eigenschaften der beiden Stickstoffisotope sind in der nachfolgenden Tabelle (Tab.1.) enthalten.

Tabelle 1. Konstanten von ^1H , ^{13}C , ^{14}N und ^{15}N

Isotop	I	μ/μ_K	f_o (2.35T)	rel.Empf.	Nat.Vork.	Gesamt- empfind- lichkeit
^1H	1/2	2.793	100 MHz	1.000	99.98 %	1
^{13}C	1/2	0.702	25.2	0.016	1.11 %	$1.776 \cdot 10^{-4}$
^{14}N	1	0.404	7.2	0.001	99.635%	$9.964 \cdot 10^{-4}$
^{15}N	1/2	-0.283	10.1	0.001	0.365%	$3.650 \cdot 10^{-6}$

Bis zur Entwicklung geeigneter Messmethoden blieb trotz der grossen Linienbreite das ^{14}N -Isotop in der Stickstoffresonanz der Kern der Wahl. Dank des grossen Bereichs der chemischen Verschiebung in organischen Molekülen konnte dieser Nachteil einigermaßen überwunden werden. Eine detaillierte Untersuchung innerhalb einer Substanzklasse mit Differenzen in den chemischen Verschiebungen von wenigen ppm blieb jedoch ausgeschlossen.

Die Einführung der FT.-Technik [2] in der Kernresonanz brachte den entscheidenden Durchbruch, ^{15}N konnte in natürlicher Häufigkeit gemessen werden. Diese Methode besitzt gegenüber der alten CW.-Technik eine grössere Empfindlichkeit [3]. In den letzten Jahren brachten instrumentelle Verbesserungen einen erheblichen Gewinn an Empfindlichkeit. Sie umfassten hauptsächlich die folgenden Punkte:

- Optimale Konstruktion der Messköpfe mit angepasster Elektronik.
- Höhere Magnetfeldstärken (bis zu 8.75 T, entsprechend einem f_0 von 36.4 MHz).
- Grosse Probenvolumina.
- Ausnützung des grossen NOE protonierter Stickstoffe, bzw. Vermeidung von Signalannullierung bei unvollständigem NOE ($\eta \ll 1$) durch entsprechendes (inverses) Gating des Protonenrauschkopplers [4] und Vermeidung zu hoher Viskositäten der Probenlösung (wichtig vor allem bei biologischen Systemen) [4b].

1.2. Neuere Messmethoden

N,H-Kopplungen sind oftmals ein wertvolles Hilfsmittel zur Signalzuordnung oder zur Festlegung der molekularen Geometrie von Verbindungen. Protonengekoppelte Spektren können von Stickstoffatomen mit direkt gebundenen Protonen

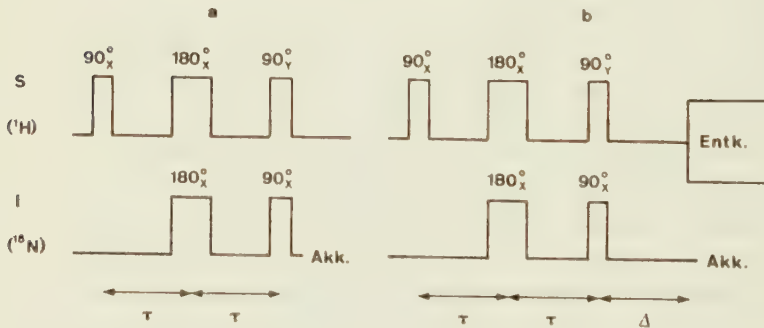
dank des grossen NOE (bis $\eta = -4.93$) und der kurzen Relaxationszeiten (siehe Kapitel I.3.3.1.) relativ leicht erhalten werden. Die langen Relaxationszeiten tertiärer Stickstoffatome erlauben es normalerweise nicht, die für ein gekoppeltes ^{15}N -Spektrum notwendige Zahl Transients innert nützlicher Zeit zu akkumulieren. Die meisten N,H-Kopplungskonstanten sind deshalb bis anhin aus den Protonenspektren ^{15}N -markierter Verbindungen bestimmt worden.

Eine indirekte Methode zur Bestimmung von ^{15}N -Parametern bietet die AISEFT-Spektroskopie (Abundant Isotope Signals Elimination by Fourier Transform NMR) die von Canet [5] vorgeschlagen wurde. Das ^1H -NMR-Spektrum der betreffenden Verbindung wird einmal unter $\{^{15}\text{N}\}$ -Entkopplung und ein zweites Mal ohne weitere Störung aufgenommen. Das Differenzspektrum enthält nur noch die ^{15}N -Satellitensignale. Kleine Kopplungen ($J(\text{N,H}) < 5 \text{ Hz}$) können mit dieser Methode nicht mehr aufgelöst werden, da die Basislinie im Bereich der Hauptsignale sehr unstat ist.

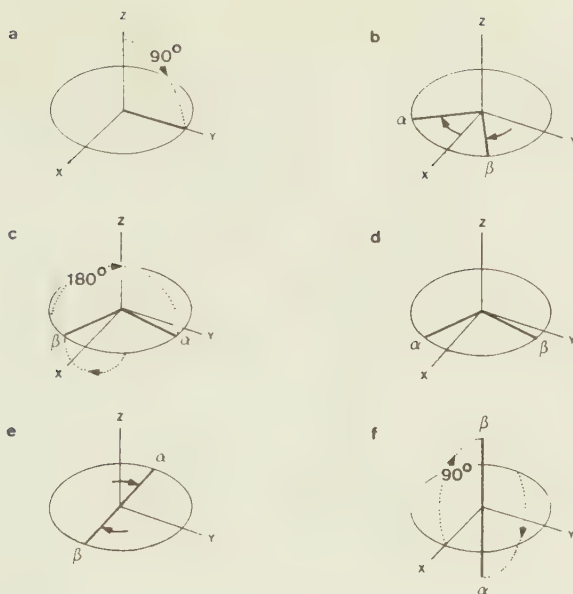
Verschiedene neue Methoden bieten eine Lösung dieser Problematik. Bei allen wird über die skalare N,H-Kopplung ein Spin-Populations-Transfer vorgenommen, um den Populationsunterschied zwischen Stickstoff-Kernspinniveaus über das durch die Boltzmann-Verteilung gegebene Verhältnis zu erhöhen. Die beiden älteren Methoden, SPT oder SPI (Spin Population Transfer, bzw. Spin Population Inversion) [6a] und JCP (J-Cross Polarization) [6b] haben gezeigt, dass ein beträchtlicher Gewinn an Empfindlichkeit möglich ist. Dieser ist durch das Verhältnis der magnetogyrischen Konstanten gegeben und beträgt im Falle von ^1H - ^{15}N ca. 10. Ebenso wichtig ist jedoch, dass die Puls-Repetitionsrate solcher ^{15}N -NMR-Spektren durch die Relaxation der Protonen bestimmt ist; die langen Relaxationszeiten des ^{15}N -Isotops

(Pyridin: $T_1 = 85 \text{ sec}$) können somit überspielt werden. Die SPT-Methode wurde durch eine neue Pulssequenz in neuer Zeit nochmals verbessert [7].

Den beiden letzten Messmethoden ist aber ein prinzipieller, instrumenteller Nachteil eigen. Die Hartmann-Hahn-Bedingung [8], die den Austausch der Populationen gewährleistet, verlangt eine Empfängerspule, die auf beide Frequenzen (^1H und ^{15}N) abstimmbar ist. Aus elektronischen Gründen ist es nicht möglich, eine derartige Spule zu konstruieren, die für die tiefere (uns interessierende ^{15}N -) Resonanzfrequenz eine optimale Empfindlichkeit garantiert. Daher wurde von Morris und Freeman [9] eine neue Pulssequenz, INEPT (Insensitive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer), entwickelt. Die Pulsfolge für das Zweispinsystem I-S und deren Auswirkungen auf die Magnetisierung der S-Kerne sind in den Figuren 1 und 2 dargestellt.



Figur 1. Pulssequenz für ein INEPT - Spektrum. (a) ohne, (b) mit Protonen-Rauschentkopplung. τ und Δ sind folgendermaßen zu wählen: $\tau = 1/(4 \cdot J(\text{N}, \text{H}))$, $\Delta = 1/(2 \cdot J(\text{N}, \text{H}))$ für Dublette und Quartette bzw. $\Delta = 1/(4 \cdot J(\text{N}, \text{H}))$ für Triplette. Aus Ref. [10].

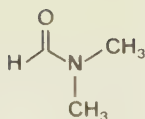


Figur 2. Verhalten der S-Spin Magnetisierung (^1H) während des INEPT - Experiments. Aus Ref.[9].

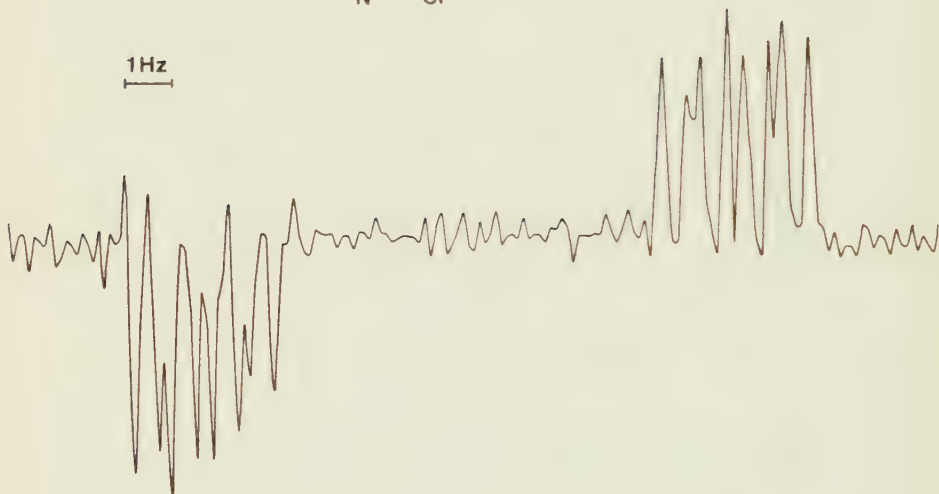
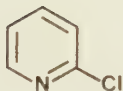
Der erste 90° Puls auf die S-Spins lenkt deren Magnetisierung in die XY-Ebene aus (a). Wegen der beiden möglichen Spinzustände (α und β) der I-Kerne zerfällt die S-Magnetisierung in zwei Komponenten $M(\alpha)$ und $M(\beta)$, die während der Zeit τ präzessieren, bis sie einen Phasenwinkel von 90° einschliessen (b). Ein 180° Puls auf die S-Spins (c) bewirkt eine Spiegelung der beiden Komponenten an der X-Achse, ein gleichzeitiger 180° Puls auf die I-Spins vertauscht die Spin-Zustandsbezeichnungen (d). Anschließend divergieren $M(\alpha)$ und $M(\beta)$ bis sie nach einer

weiteren Periode τ auf der X-Achse einander gegenüber liegen (e). Ein 90° Puls entlang der Y-Achse lenkt sie auf die $\pm Z$ -Achse zurück (f). Dieser Zustand entspricht einer Inversion der Population eines S-Uebergangs, der andere behält seine normale Boltzmann-Verteilung bei. Da im Term-schemata die S- und I-Kerne gemeinsame Energieniveaus besitzen, weisen nun auch die I-Uebergänge neue Populationen auf. Werden die I-Spins nun mit einem 90°_X Puls angeregt, wird eine Komponente des Dubletts um einen Betrag $K = |\gamma_S/\gamma_I|$ erhöht, die andere um den gleichen Betrag K erniedrigt. Für ein Einfach-Puls-Experiment erhält man ein Dublett mit den Intensitäten $1+K$ und $1-K$. Für ein Mehrfach-Puls-Experiment, bei dem die Relaxation der I-Kerne nicht abgewartet wird, gleichen sich die Beträge der Intensitäten nahezu aus. Der Vorteil der INEPT-Methode beruht darauf, dass die Kenntnis des Protonenspektrums nicht notwendig ist, da die Pulse auf die S-Spins (Protonen) unselektiv sind. Eine ungefähre Kenntnis der Grössenordnung der betreffenden N,H-Kopplungskonstanten genügt bereits um ein INEPT-Spektrum zu erhalten.

Beispiele von INEPT-Spektren sind in den Figuren 3a und 3b abgebildet (N,N-Dimethylformamid bzw. 2-Chlorpyridin). Die auf konventionelle Art erhaltenen gekoppelten ^{15}N -NMR-Spektren des N,N-Dimethylformamids sind, zusammen mit den entsprechenden Messdauern, ebenfalls in Figur 3a enthalten.



Figur 3a. ^{15}N -NMR-Spektren von 90% DMF/Aceton (20.3 MHz; VARIAN XL-200). Aufnahmebedingungen: Spektrale Weite 5000 Hz, Acquisitionszeit 3.2 sec, 2500 Akkumulationen.
a) INEPT - Experiment. Messdauer: 2 3/4 Std., ohne Sensitivity Enhancement; b) Normales FT.-Experiment. Messdauer: 19 1/2 Std., 0.4 sec Sensitivity Enhancement; c) Normales FT.-Experiment. Zugabe von 0.1 M $\text{Cr}(\text{acac})_3$, Messdauer: 3 1/2 Std., 0.4 sec Sensitivity Enhancement.



Figur 3b. INEPT - ^{15}N -NMR. Spektrum von 75% 2-Chlorpyridin/
Aceton (20.3 MHz; VARIAN XL-200). Aufnahmebedingungen:
Spektrale Weite 2000 Hz, Acquisitionszeit 4.0 sec, $\tau = 0.023$
sec, 2.0 sec Resolution Enhancement, 19000 Akkumulationen.

Anwendbar sind diese Methoden (SPT, JCP, INEPT) selbstver-
stndlich nur dann, wenn zwischen dem beobachteten Stick-
stoff und einem Proton eine endliche, skalare Kopplung be-
steht.

2. Die chemische Verschiebung

2.1. Abschirmkonstanten

Der Bereich der chemischen Verschiebung in diamagnetischen organischen Molekülen umfasst beim Stickstoff einen Bereich von ca. 900 ppm (9 kHz bei einem Magnetfeld von 2.35 T). Dieser ist etwa 50 % grösser als der Bereich der chemischen Verschiebung des Kohlenstoffs im gleichen Feld (250 ppm entsprechend 6.3 kHz). Darstellungen der Resonanzbereiche der verschiedenen funktionellen Gruppen finden sich in der Literatur [11]. Der chemischen Verschiebung kommt in der ^{15}N -NMR-Spektroskopie eine grössere Bedeutung zu als dem gleichen Parameter in der ^{13}C -Resonanz, da protonengekoppelte Stickstoffspektren schwieriger zu erhalten und die ^{15}N -Spektren überdies strukturempfindlicher sind (siehe Kapitel I.3.1.1.).

Es existieren mehrere Versuche, die Zusammenhänge zwischen den strukturellen Eigenschaften des Moleküls und der chemischen Verschiebung quantitativ zu erfassen [12]. Für Ab-initio Berechnungen an grösseren Systemen ist es nötig, die chemische Verschiebung in mehrere Terme aufzuteilen. Meist wird die von Saika & Slichter [13] vorgeschlagene Formulierung (1) verwendet:

$$\sigma_j = \sigma_j^d + \sigma_j^p + \sum_{i \neq j} \sigma_{ij} \quad (1)$$

σ_j^d beschreibt den diamagnetischen Anteil der Abschirmung. Diese stammt von der durch das äussere Feld induzierten Präzession der Elektronen des Kerns j um die H_0 -Feldachse. Der paramagnetische Anteil σ_j^p entsteht durch eine vom äusseren Feld verursachte Mischung von Grund- und angeregten Zuständen. Der dritte Term, der Nachbarterm, beinhaltet die Anteile aller anderen Atome und Elektronen im Molekül. Er wird bei Berechnungen meistens vernachlässigt, da sein

Anteil an der gesamten chemischen Verschiebung nur einige ppm beträgt.

σ_j^d wird meistens mit der Formel von Lamb [14] berechnet (2) :

$$\sigma_j^d = \frac{e^2}{3mc^2} \sum_v p_{vv} \langle r_{vj}^{-1} \rangle \quad (2)$$

p_{vv} Elektronenbesetzung im Orbital v .

$\langle r_{vj}^{-1} \rangle$ Quantenmechanischer Erwartungswert des reziproken Abstandes vom Kern j für ein Elektron im Orbital v .

$\langle r_{vj}^{-1} \rangle$ wird aus den entsprechenden Stickstofforbitalen hergeleitet [15]. Eine Zunahme der Elektronendichte am Kern j bewirkt eine Zunahme der Abschirmung. Abschätzungen ergeben, dass der Variationsbereich von σ_j^d weitaus kleiner ist als der gesamte Bereich der chemischen Verschiebung. In vielen Fällen zeigen die von funktionellen Gruppen induzierten chemischen Verschiebungen der erwarteten Änderung von σ_j^d entgegen.

Der grosse Absorptionsbereich muss somit durch Änderungen von σ_j^p hervorgerufen werden. σ_j^p wird mit einer LCAO-MO Näherung von Pople [16] berechnet und kann in der sogenannten "Average Excitation Energy Approximation" (AEE) folgendermassen geschrieben werden (3):

$$\sigma_j^p = - \frac{e^2 \hbar^2}{2m^2 c^2} \frac{1}{\Delta E_{av}} \langle r_{2p}^{-3} \rangle \sum_i Q_{ij} \quad (3)$$

$\langle r_{2p}^{-3} \rangle$ "Orbital Expansion" Term.

ΔE_{av} mittlere Anregungsenergie.

$\sum_i Q_{ij}$ Summationsterm. Er enthält die Elemente der Bindungsordnung und der π -Ladungsdichte.

Ist die Ladungsdichte für die chemische Verschiebung des Stickstoffs bestimmend, so weisen die Änderungen der Terme von σ_j^d und σ_j^p in die gleiche Richtung. Eine zunehmende Ladungsdichte bewirkt eine Hochfeldverschiebung. Die Grösse ΔE_{av} , mehr eine Rechenvereinfachung als eine wirkliche physikalische Messgrösse, konnte in einigen Fällen mit dem langwelligsten UV-Maximum korreliert werden. Tendenzen der chemischen Verschiebungen innerhalb einer Serie von strukturell verwandten Verbindungen sind aus dem UV-Spektrum oftmals ableitbar, so z.B. für den $n \rightarrow \pi^*$ Uebergang und die chemische Verschiebung von Heteroaromaten [17]. Eine lineare gegenseitige Abhängigkeit, wie sie nach Beziehung (3) existieren müsste, ist noch nie festgestellt worden. Eine Zunahme der Bindungsordnung zwischen dem Stickstoff und den Nachbaratomen führt zu einer Zunahme des Summations-terms und somit zu einer Verschiebung nach tieferem Feld. Die höhere Resonanzfrequenz des Anilins im Vergleich zu den aliphatischen Aminen findet damit eine mögliche Erklärung [11a].

Die Ansätze zur Berechnung der chemischen Verschiebung sind noch nicht genügend verfeinert, dass die berechneten und die gemessenen δ -Werte bis auf wenige ppm übereinstimmen. Die besten Resultate wurden aus semiempirischen Ansätzen innerhalb einer einzigen Substanzklasse erhalten, so für Heterocyclen [12c,e] und Harnstoffe [12f]. In Tabelle 2 sind die berechneten und experimentellen Abschirmkonstanten von Harnstoff- und Guanidinderivaten zusammengefasst. Eine lineare Korrelation zwischen berechneten und experimentellen Werten ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0.9563. Der Mittelwert der Differenz $\sigma(\text{total}) - \sigma(\text{exp.})$ beträgt -160 ± 35 ppm. Diese Differenz beruht auf einer unterschiedlichen Wahl der Standards bei der Berechnung von σ^d bzw. der experimentellen Bestimmung der Abschirmkonstanten $\sigma(\text{exp.})$.

Tabelle 2. Vergleich von experimentell ermittelten und berechneten Abschirmkonstanten^{a)}

Verbindung		$\sigma(\text{exp.})^b$	σ^d	σ^p	$\sigma(\text{total})$	$\sigma(\text{total}) - \sigma(\text{exp.})$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(\text{NCH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	+334	+326.7	-188.5	+138.2	-196
	$=\text{NCH}_3$	+187	+328.5	-262.8	+65.7	-121
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	+320	+326.7	-184.5	+142.2	-178
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	+320	+326.5	-191.1	+135.4	-185
	$=\text{NH}$	+238	+327.7	-250.6	+77.1	-159

a) In ppm; aus Ref.[12f].

b) ^{14}N -Daten bezogen auf externes, reines CH_3NO_2 .

Die Variation von σ^d in den untersuchten Verbindungen beträgt weniger als 2 % des Bereichs der chemischen Verschiebung der untersuchten Stickstoffatome. Dies steht im Einklang mit weiteren Berechnungen von σ^d an einer grossen Zahl von Verbindungen [12d]. Die Änderung der chemischen Verschiebung des Stickstoffs kann damit hauptsächlich auf Änderungen der paramagnetischen Abschirmkonstanten σ^p zurückgeführt werden. Tatsächlich ergibt ein Vergleich von 26 berechneten σ^p - und gemessenen σ -Werten über einen Bereich von 700 ppm eine gute lineare Korrelation [12e].

2.2. Der Standard

Die chemische Verschiebung des ^{15}N -Isotops kann genauer als auf ± 0.1 ppm bestimmt werden. Die Praxis zeigt jedoch, dass die tabellierten Werte der chemischen Verschiebung ein und derselben Verbindung um mehrere ppm voneinander abweichen können. Im Gegensatz zur ^1H - und zur ^{13}C -Resonanz haben sich die ^{15}N -Spektroskopiker noch nicht auf einen einheitlichen Standard einigen können, obwohl in jüngster Zeit in zwei Arbeiten die Verwendung von externem, reinem Nitromethan als Standard vorgeschlagen wurde [18]. Reines CH_3NO_2 hat neben anderen Vorteilen (geringe Temperaturabhängigkeit seiner chemischen Verschiebung, definierte Konzentration) auch den Vorzug, dass seine Resonanzposition etwa in der Mitte des ganzen Frequenzbereiches der chemischen Verschiebung des Stickstoffs liegt. Es lässt sich zur Bestimmung der Verschiebungen aller Substanzklassen verwenden, ohne dass eine überaus grosse spektrale Weite benützt werden müsste. Seine Resonanzposition hat andererseits den Nachteil, dass die chemischen Verschiebungen für die meisten organischen Stickstoffverbindungen gemäss IUPAC- und ASTM-Regeln [19] negativ sind, weil deren Resonanzen bei tieferen Frequenzen liegen. In der Literatur wird das negative Vorzeichen meist umgangen, indem die sogenannte "Abschirmungsskala" (Screening Constant Scale) verwendet wird, bei der positive Zahlen eine Zunahme der Abschirmung bedeuten. Levy & Lichter [11a] haben vorgeschlagen, die chemischen Verschiebungen des Stickstoffs zu Publikationszwecken auf reinen, flüssigen Ammoniak von 25° zu beziehen. Dieser Standard hätte den Vorteil am Hochfeldende der Verschiebungsskala zu liegen; der richtige Gebrauch des Vorzeichens wäre automatisch gegeben.

In unserer Arbeit haben wir es vorgezogen, die tabellierten δ -Werte auf CH_3NO_2 zu beziehen. Die Konvention der

Vorzeichenwahl wurde aber aus den IUPAC-Regeln übernommen. Bei Substituenteninkrementen entspricht ein negatives Vorzeichen einer Verschiebung nach höherem Feld (tieferer Frequenz), wie es in der ^{13}C -Resonanz üblich ist. Im weiteren müsste bei der Verwendung eines externen Standards die Suszeptibilität der Probenlösung berücksichtigt werden, dies vor allem dann, wenn Verschiebungen aus unterschiedlichen Lösungsmitteln miteinander verglichen werden sollen (siehe Kapitel II.2.1.).

3. Zuordnungstechniken

3.1. Resonanzpositionen

3.1.1. Substituenteninkremente

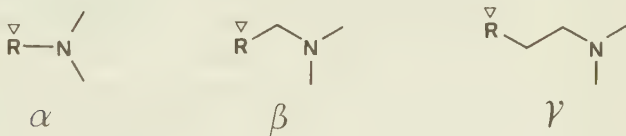
Die Faktoren, die zur chemischen Verschiebung des Stickstoffs beitragen, lassen sich quantitativ nur schwer abschätzen. Sicher ist die Natur der funktionellen Gruppe des Stickstoffs selbst, aber auch die Art und Zahl der benachbarten Substituenten von grossem Einfluss. In der ^{13}C -Resonanz wurde festgestellt, dass die Beiträge der Substituenten zur chemischen Verschiebung additiv sind. Dies ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Zuordnung von Resonanzlinien geworden. Additive Substituenteninkremente sind in der ^{13}C -Resonanz bekannt für lineare und verzweigte Alkane, Alkene, Cycloalkane, Benzole und Pyridine [20]. Im Verlauf systematischer Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die Verschiebung des Stickstoffs ähnlichen Regeln gehorcht wie die des Kohlenstoffs.

Die chemische Verschiebung aliphatischer, acyclischer Amine zeigt mit der Substitution des C-Gerüsts regelmässige, systematische Trends. Mit einer multilinenaren Regressionsanalyse der chemischen Verschiebungen sind additive Substituenteninkremente ermittelt worden. Verschiedene Sets für

die freien Basen in Cyclohexan, CHCl_3 und die Hydrochloride in MeOH finden sich in der Literatur [21].

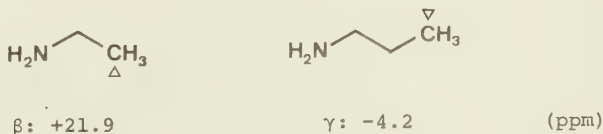
Die Definitionen der Substituenteneffekte ist die gleiche wie in der ^{13}C -Resonanz. Ersatz eines Wasserstoffs am betrachteten Stickstoff entspricht einem α -Effekt; wird ein Wasserstoff eine Bindung weiter weg ersetzt, spricht man von einem β -Effekt.

Figur 4



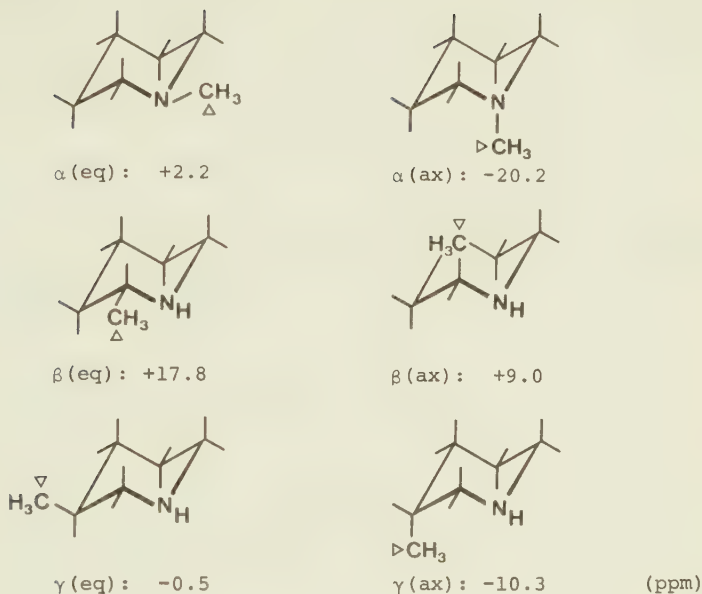
In den freien Basen und den entsprechenden Hydrochloriden erwiesen sich die β -Effekte vom Betrag her als wichtigste Inkremente. Zunehmende Alkylierung des Stickstoffs und Protonierung verkleinert alle Inkremente. Der α -Effekt einer Alkylgruppe führt zu einer Entschirmung des Stickstoffs, während die γ -Effekte eine geringe Beschirmung bewirken. Die δ -Effekte sind klein und können im allgemeinen vernachlässigt werden. Beispiele für den β - und γ -Effekt einer Methylgruppe in aliphatischen Aminen sind in Figur 5 enthalten.

Figur 5



Dass die gleichen Faktoren die chemische Verschiebung des Kohlenstoffs in den Alkanen und die des Stickstoffs in den strukturell verwandten Aminen bestimmen, konnte durch eine lineare Korrelation zwischen $\delta(^{13}\text{C})$ und $\delta(^{15}\text{N})$ gezeigt werden. Bei der gleichen strukturellen Änderung reagiert der Stickstoff (je nach Solvens) 1.71 ± 0.36 mal empfindlicher als der Kohlenstoff [21]. In analoger Weise haben die gleichen Autoren die Verschiebungen von methylsubstituierten alicyclischen Aminen und deren Hydrochloriden analysiert [22]. Grundlage zur Bestimmung der Inkremente der Methylgruppen waren zum Teil mehrfach substituierte Piperidine, Decahydrochinoline und Azaadamantane. Der α -Effekt einer N-Methylgruppe im Piperidin kann nicht einfach durch Vergleich der chemischen Verschiebungen des Piperidins und seines N-Methylderivats erhalten werden, da die Gleichgewichtslagen für die beiden Isomeren (axiales oder equatoriales freies Elektronenpaar) in den beiden Verbindungen unterschiedlich sind. Daher wurde der $\alpha(\text{eq})$ -Effekt an geeigneten di- und trisubstituierten Piperidinen bestimmt, während der Vergleich der Verschiebungen von 2-Azaadamantan und seines N-Methylderivats den Wert des $\alpha(\text{ax})$ -Inkrementes ergab. Die β - und γ -Effekte von Methylgruppen auf die sekundären Ring-N-Atome wurden alle unter der Voraussetzung bestimmt, dass die Gleichgewichtseinstellung (equatoriales oder axiales freies Elektronenpaar) im Piperidin durch Ringsubstitution unverändert bleibt. Die in Figur 6 zusammengefassten Substituenteneffekte gelten für Piperidinderivate mit den abgebildeten, fixierten Konformationen.

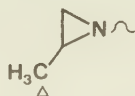
Figur 6



Die Korrelation der chemischen Verschiebungen von Stickstoff und Kohlenstoff in den Alicyclen ergab eine Steigung von ca. 1.7 [22b].

Eine weitere Klasse cyclischer Amine stellen die Aziridine dar, in denen ebenfalls grosse β -Effekte gefunden wurden [23].

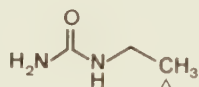
Figur 7



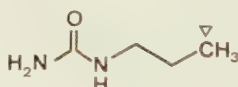
$\beta: +15.3 \text{ ppm}$

Analoge Substituenteninkremente wie in den acyclischen Aminen wurden auch bei der Alkylsubstitution von Harnstoffen [24], sekundären Amiden, Aminosäuren und Derivaten davon [25] gefunden. Bei allen Verbindungstypen führt ein β -Substituent zu einer grossen Entschirmung, während γ - und δ -Substituenten zu einer Beschirmung Anlass geben (Figur 8).

Figur 8



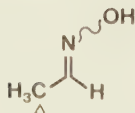
β : +18.2



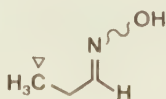
γ : -3.5 (ppm)

Die chemischen Verschiebungen von stereoisomeren E,Z-Aldoximen sind ebenfalls auf systematische Veränderungen mit der Substitution untersucht worden [26]. Auch hier stellte sich das β -Inkrement vom Betrag her als wichtigster Substituenteneffekt heraus. Im Gegensatz zu bisher aufgeführten Verbindungsklassen wirkt der β -Effekt aber in umgekehrter Richtung, d.h. beschirmend.

Figur 9



β : (Z) -28.1
(E) -32.4

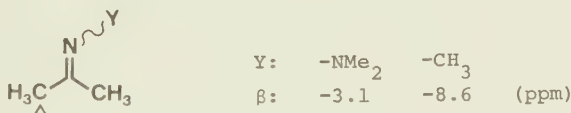


γ : (Z) -2.0
(E) 0.2 (ppm)

In den Ketoximen beobachtet man die gleichen Verschiebungsrichtungen, der Betrag ist jedoch kleiner. Der unterschiedliche Betrag des β -Effektes in den beiden Isomeren von Acetaldoxim wird durch eine sterische Wechselwirkung zwischen Methyl- und Hydroxylgruppe verursacht. Es lässt sich zwischen der chemischen Verschiebung des Stickstoffs in den Oximen ($RR'C=N-OH$) und der Verschiebung des Kohlenstoffs in strukturell verwandten Alkenen ($RR'C=\overset{*}{C}-CH_3$) eine lineare Beziehung herstellen: die Steigung beträgt 2.18. Aus der Existenz einer derartigen Korrelation haben die Autoren geschlossen, dass die Substituenteneffekte bei den Oximen nicht auf Veränderungen des $n \rightarrow \pi^*$ Uebergangs zurückzuführen sind.

Ähnliche β -Effekte von Methylgruppen haben Naulet & Martin [27] in Iminderivaten gefunden (Figur 10).

Figur 10

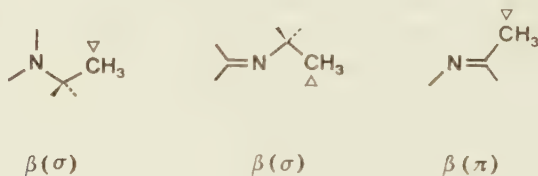


Eine Korrelation von $\delta(^{15}N)$ mit $\delta(^{13}C)$ lieferte eine Steigung von 2.75.

Substituenteninkremente sind auch an Pyridinen bestimmt worden [11a]. Wie in den Oximen bewirkt eine Methylgruppe als β -Substituent im Pyridin eine Hochfeldverschiebung, wenn auch der Betrag wesentlich kleiner ist. Die Substituenteneffekte an den Pyridinen sind Gegenstand eines eigenen Kapitels (siehe II.1.2.1.).

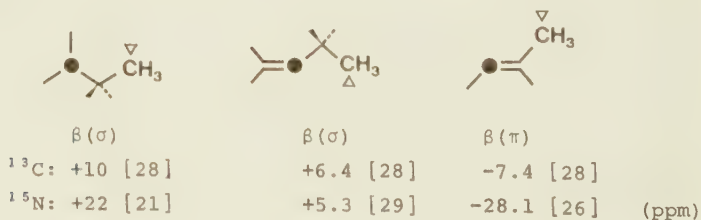
Offensichtlich ist die Verschiebungsrichtung des β -Effekts eng mit der Struktur verknüpft. Man kann dabei 3 Typen unterscheiden (Fig.11.).

Figur 11



Der $\beta(\sigma)$ -Effekt wirkt nur durch das σ -Gerüst auf den betrachteten Stickstoff, der sp^3 - oder sp^2 -hybridisiert sein kann. Beim $\beta(\pi)$ -Effekt besteht zwischen dem sp^2 -hybridisierten Stickstoff und seinem Nachbaratom eine Doppelbindung. $\beta(\sigma)$ -Effekte wirken entschirmend, während der $\beta(\pi)$ -Effekt einen beschirmenden Einfluss ausübt. Vergleicht man die β -Effekte aus der ^{13}C -Resonanz von Alkanen und Alkenen so stellt man die gleiche Eigentümlichkeit fest. Typische Werte für eine Methylgruppe in stickstoffhaltigen Verbindungen und Analoga aus den Kohlenwasserstoffen sind nachstehend aufgeführt (Fig.12.).

Figur 12



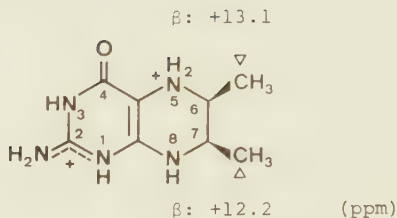
Es sind mehrere Versuche unternommen worden, die Grösse und Richtung des β -Effektes in der ^{13}C -Resonanz zu deuten (siehe [28]). Die Ursache des $\beta(\sigma)$ -Effektes wurde einerseits in einer Extended-Hückel-Rechnung auf eine Aenderung der effektiven Ladung auf dem C-Atom oder einer Veränderung von ΔE_{av} zurückgeführt. Eine andere Betrachtung führt die Entschirmung auf den Wegfall einer polaren H-C-Bindung zurück. Ebenso könnte man der Alkylgruppe auch einen -I-Effekt zuschreiben, was die Tieffeldverschiebung erklären könnte [30]. Qualitativ lässt sich der $\beta(\pi)$ -Effekt besser deuten. Die Methylgruppe ist ein relativ starker π -Donator, der über eine Hyperkonjugation mit dem π -System der Doppelbindung für eine erhöhte Ladung auf dem betrachteten Atom verantwortlich ist.

α -Effekte von Alkylgruppen sind in der ^{13}C - und ^{15}N -Resonanz entschirmend, was mit der Annahme eines -I-Effektes vereinbar wäre. Der Elektronegativität scheint für den Betrag des α -Effektes eine grosse Rolle zuzukommen, da z.B. die Hydrazinstickstoffe gegenüber den Aminstickstoffen entschirmt sind. Je höher substituiert der Stickstoff, desto geringer der α -Effekt eines weiteren Substituenten.

Der γ -Effekt, ein beschirmender Einfluss, ist in der ^{15}N -Resonanz meist klein. Er ist bei starren, cyclischen Systemen auf eine sterisch induzierte Polarisierung der Bindungen zurückführbar. Hyperkonjugative Effekte und Elektronegativität des Substituenten sind im weiteren wichtige Faktoren [32].

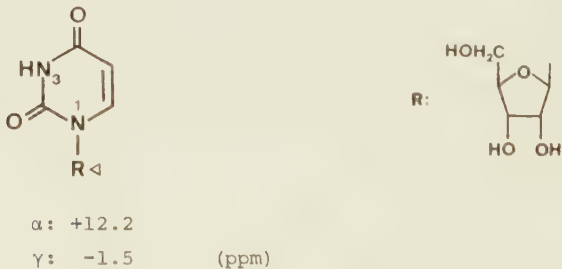
Zuordnung von Resonanzen mit Hilfe von Substituenteneffekten wurde unter anderem in folgenden Beispielen durchgeführt: Zuordnung von N(5) und N(8) im 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin mit Hilfe der beiden Monomethylderivate [31].

Figur 13a



Mit Hilfe des α - und des γ -Effektes des Furanoserestes konnte die Zuordnung der beiden Resonanzsignale im Uracil ($R=H$) und im Uridin ($R=\text{Furanose}$) richtig getroffen werden [4a].

Figur 13b



Zur Bestimmung von Substituenteninkrementen sollte man drei wichtige Punkte beachten:

1. Das Inkrement kann durch Solvens-Substrat-Wechselwirkungen verstärkt oder abgeschwächt sein. Die Wahl des Lösungsmittels sollte so getroffen werden dass derartige Wechselwirkungen (Wasserstoffbrücken, Lewis Säure-Base

Reaktionen) möglichst nicht auftreten.

2. Sterische Gegebenheiten im Molekül können den Betrag und eventuell die Richtung eines Effektes verändern. Eine Bestimmung an möglichst niedrig substituierten Molekülen ist daher vorteilhaft.

3. Substituenteninkremente aus der ^{14}N -Resonanz sind in den meisten Fällen wegen der grossen Linienbreite zu ungenau und können nicht ohne weiteres in die ^{15}N -Resonanz übernommen werden.

3.1.2. Solvenseffekte, Protonierungen

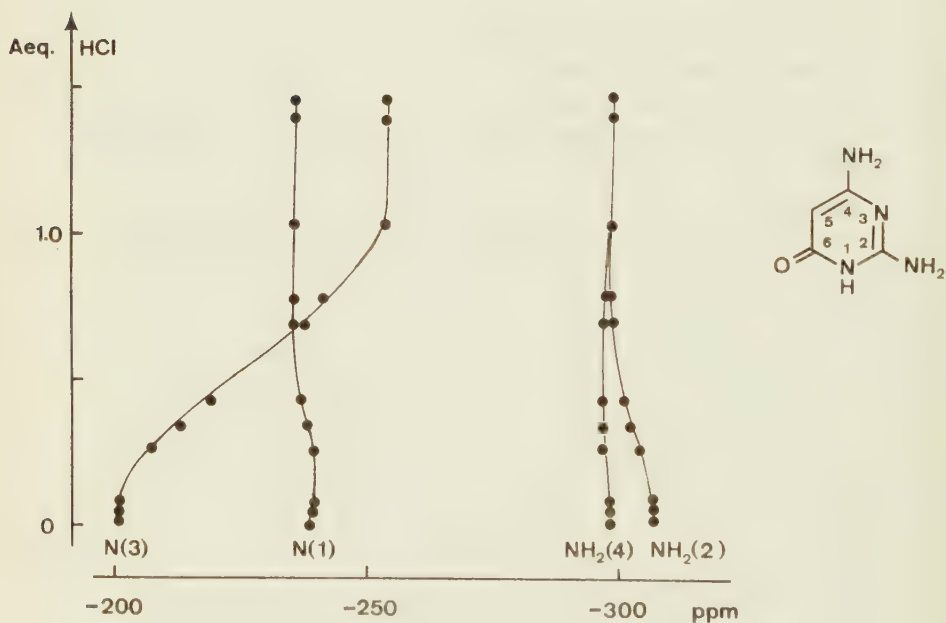
Grosse Solvenseffekte sind vor allem für sp^2 - und sp -hybridisierte Stickstoffe zu erwarten. Ausbildung von Wasserstoffbrücken führt bei diesen Stickstoffen zu Hochfeldverschiebungen, die im Fall der vollständigen Protonierung bis zu 150 ppm betragen können (Protonierung von trans-Azobenzol). Diese grossen Änderungen der chemischen Verschiebung bzw. die Solvenseffekte sind auf die Beeinflussung des $\text{n} \rightarrow \pi^*$ Uebergangs zurückzuführen.

Die Solvensabhängigkeit der chemischen Verschiebung des Stickstoffs erschwert den Vergleich von δ -Werten aus verschiedenen Quellen. Sie kann anderseits als weiteres Hilfsmittel zur Signalzuordnung oder zur Strukturaufklärung eingesetzt werden. Erfolgreiche Anwendungen waren z.B. die Bestätigung der partiellen Konformationen von Amidfunktionen in Alumichrom, einem cyclischen Hexapeptid [33], die Konformationsanalyse in Aminosäuren und Dipeptiden bei verschiedenen pH-Werten [34] und die Bestimmung der pK_a -Werte von Aminogruppen in einem Antibiotikum [35].

Protonierungsinkremente bieten ebenfalls eine wertvolle Hilfe bei der Zuordnung von Resonanzlinien. So konnten die Resonanzen der Stickstoffe in Nucleosiden [36a] und Nucleotiden [36b] durch stufenweise Zugabe von Säure und mit

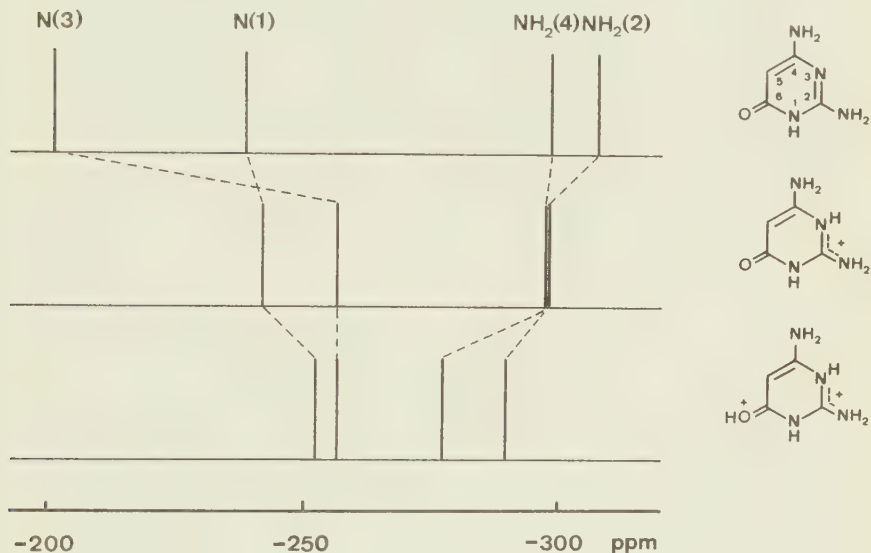
Hilfe der bekannten Basizitäten eindeutig zugeordnet werden. Mit einem analogen Experiment ist zwischen der Resonanz von N(1) und N(3) im 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin unterschieden worden [31].

Die Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen aller Stickstoffe im 2,4-Diamino-6-oxopyrimidin zeigen die untenstehenden Figuren 14 und 15.



Figur 14. Chemische Verschiebungen (δ (ppm), relativ zu externem, reinem CH_3NO_2) der Stickstoffatome des 2,4-Diamino-6-oxopyrimidins. Lösungsmittel: DMSO. Stufenweise Zugabe von 4N HCl aq.

Zugabe von Säure bewirkt eine Hochfeldverschiebung von N(3), die Aminogruppe NH_2 (2) wird durch bessere Konjugation nach tieferem Feld verschoben. Die Resonanzen der übrigen Stickstoffatome bleiben praktisch unverändert.



Figur 15. Strichspektren des 2,4-Diamino-6-oxypyrimidins.
Oben: Freie Base in DMSO. Mitte: N(3)-Monokation in TFA.
Unten: N(3),O(6)-Dikation in FSO_3H .

Bei der Bildung des Dikations (zusätzliche Sauerstoffprotonierung) werden hauptsächlich die Resonanzen der Aminogruppe NH_2 (4) und des Ringstickstoffs N(1) betroffen.

3.1.3. Shiftreagentien

Grundsätzlich sind paramagnetische Shiftreagentien in der Stickstoffresonanz ebenso gut einsetzbar wie in der ^{13}C -Resonanz. Shiftreagentien werden vielfach zur Unterscheidung isomerer Verbindungen, zur Signalzuordnung oder zur Ableitung molekularer Strukturen benützt. Die induzierte Verschiebung für einen Kern i hängt von der molekularen Geometrie des Komplexes ab. Bei Verwendung einer axial-symmetrischen Lanthanidverbindung lautet die entsprechende Abhängigkeit (4) [37]:

$$\frac{\Delta H_i}{H_0} \sim \frac{3 \cos^2 \theta_i - 1}{r_i^3} \quad (4)$$

r_i Abstand des Kerns i vom Metallatom.

θ_i Winkel zwischen der magnetischen Achse des Komplexes und dem Abstandsvektor $\vec{r}$.

Neben diesem Pseudokontakt-Term tritt als weitere Wechselwirkung zwischen dem Kern i und dem Metallatom der Fermi-Kontakt-Term auf, dessen Anteil von der Art des Metallatoms abhängt und der quantitativ nur sehr schwer bestimmbar ist. Erfahrungsgemäss ist er für die Atome der ersten und zweiten Koordinationssphäre grösser als der Pseudokontakt-Term.

Die Komplexierung des Substrats durch das Shiftreagens erfolgt an funktionellen Gruppen die freie Elektronenpaare aufweisen. Im Unterschied zu Protonen und Kohlenstoff kann der Stickstoff direkt mit dem Shiftreagens in Wechselwirkung treten. Aus dem geringen Abstand r_i zwischen Stickstoff und Metallatom sind nach (4) grosse Pseudokontakt-Verschiebungen zu erwarten. Je nach Art des verwendeten Lanthanidatoms können zusätzlich noch grosse Fermi-Kontakt-Verschiebungen auftreten. Eine quantitative Auswertung der

Struktur des Shiftreagens-Substrat-Komplexes wird dadurch erschwert. Gute Resultate können erwartet werden, wenn der Stickstoff (wie das Proton oder der Kohlenstoff) nicht direkt komplexiert wird. Dies ist der Fall, wenn im Substratmolekül andere funktionelle Gruppen mit grösserer Basizität vorhanden sind oder der Stickstoff quaternisiert ist.

Shiftreagentien sind bisher vor allem in der ^{14}N -Resonanz eingesetzt worden (siehe Kapitel II.1.4.). Tatsächlich wurden bei direkter Komplexierung des Stickstoffs die erwarteten grossen Effekte beobachtet. Eu(dpm)_3 induziert an Pyridin eine Hochfeldverschiebung von ca. -1500 ppm (für einen 1:1 Komplex von Eu(dpm)_3 und Substrat).

3.2. Kopplungskonstanten

3.2.1. Protonengekoppelte Spektren

Mit der Einführung der neuen Messmethoden (siehe Kapitel I.1.2.) wird die Bestimmung von Kopplungen des ^{15}N -Kerns mit anderen Kernen routinemässig möglich. Die Abhängigkeit der verschiedenen Kopplungskonstanten von der Struktur sei im folgenden kurz skizziert.

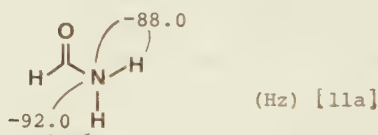
$^1J(\text{N,H})$: Diese (negative) Kopplungskonstante ist durch den Fermi-Kontakt-Term (FC) dominiert und hängt somit von der Hybridisierung des Stickstoffs ab. Die empirische Beziehung (5) von Binsch [38] stimmt bei ungeladenen, diejenige (6) von Randall [39] bei geladenen Systemen besser mit den Messwerten überein.

$$\%s = 0.43 \ ^1J(\text{N,H}) - 6 \quad (5)$$

$$\%s = 0.34 \ ^1J(\text{N,H}) \quad (6)$$

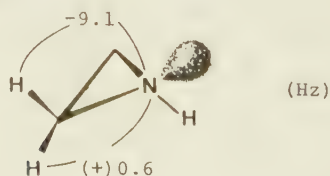
Die Kopplungskonstanten von para-substituierten Anilinen [40] und den entsprechenden Aniliniumionen [41] belegen, dass Ladungseffekte neben strukturellen Gegebenheiten einen starken Einfluss auf die Grösse der Kopplung ausüben können. Die $^1J(N,H)$ für die syn- und anti-Protonen in Amiden sind verschieden (Figur 16). Dieses Verhalten kann zur Konfigurationsaufklärung von Amidbindungen in Peptiden benützt werden [45].

Figur 16



$^2J(N,H)$: Der Bereich der geminalen Kopplungskonstanten ist vom Kopplungsweg abhängig. Führt dieser über ein sp^3 -C-Atom liegen die Werte im allgemeinen zwischen 0 und 2 Hz. In sterisch fixierten Systemen kann die Kopplung auch grösser werden. Die geminale Kopplung zeigt eine interessante strukturelle Abhängigkeit, da sie von der relativen Lage von Proton und freiem Elektronenpaar beeinflusst wird. Syn-Lage ergibt grosse und negative Kopplungen, während anti-Lage kleine und positive Kopplungen ergibt. In den Aziridinen ist diese Abhängigkeit deutlich sichtbar [42].

Figur 17



Kopplungen an ungesättigten Systemen weisen Werte zwischen +3 und -20 Hz auf, wobei die gleiche strukturelle Abhängigkeit (syn- oder anti-Lage zwischen Proton und freiem Elektronenpaar) beobachtet wird. Dieses Verhalten wurde auch theoretisch nachvollzogen [43]. Die Vergrösserung des Kopplungsbetrags bei syn-periplanarer Anordnung der betreffenden C,H-Bindung und freiem Elektronenpaar kann auf eine Hyperkonjugation zwischen Elektronenpaar und dem σ^* -Orbital zurückgeführt werden. $^1J(C,H)$ -Kopplungen werden durch die Nachbarschaft eines syn-periplanaren freien Elektronenpaares in analoger Weise vergrössert. Protonierung des freien Elektronenpaares resultiert in einer Verminderung des Kopplungsbetrags (Pyridin: $^2J(N,H) = -10.7$ Hz; Pyridiniumion: $^2J(N,H) = -0.7$ Hz [12d]). Zu bemerken wäre allerdings noch, dass die N,H- verglichen mit den C,H-Kopplungen umgekehrtes Vorzeichen aufweisen, da die magnetogyrischen Konstanten von N und C entgegengesetzte Vorzeichen haben.

$^3J(N,H)$: In gleicher Weise wie die vicinale Kopplungskonstante zwischen Protonen kann diese Kopplungskonstante prinzipiell zur Konformationsanalyse herangezogen werden, da ihre Grösse vom Diederwinkel Φ abhängt. Die Beziehung (7) zwischen Φ und vicinaler N,H-Kopplung in Amiden wurde von Bystrov [44] abgeleitet.

$$^3J(N,H) = -4.6 \cos^2 \Phi + 3.0 \cos \Phi + 0.8 \text{ (Hz)} \quad (7)$$

Der Diederwinkel ist dabei wie in Figur 18 definiert.

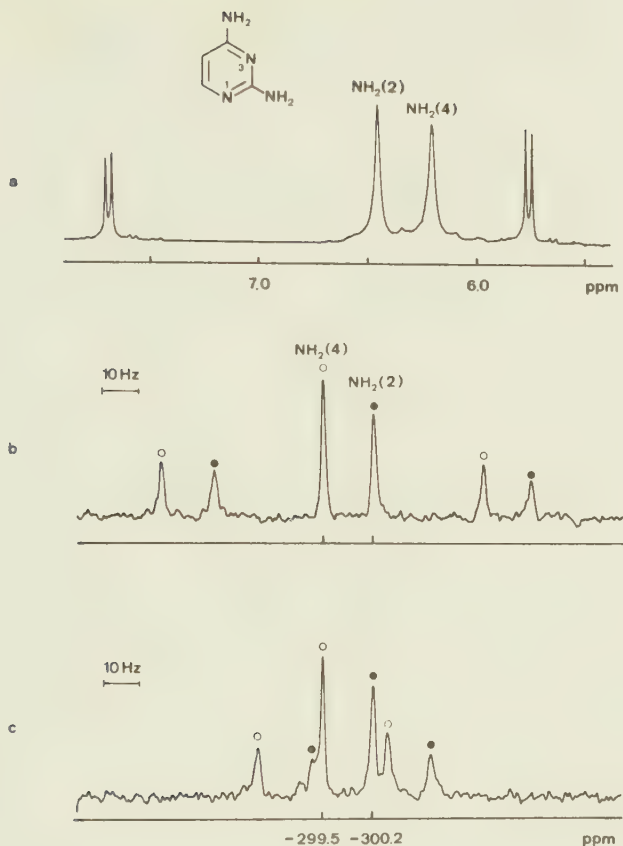
Die absoluten Werte der vicinalen Kopplung in Aminosäuren und Peptiden sind klein (max. 2.0 Hz [45]) und mit grossen experimentellen Unsicherheiten behaftet. Sichere Rückschlüsse auf die Diederwinkel können daher nicht immer gemacht werden.

Figur 18



3.2.2. Off-Resonance entkoppelte Spektren

Dies ist eine in der ^{15}N -NMR-Spektroskopie selten angewandte Technik. Im Gegensatz zur ^{13}C -Resonanz könnte bei ungeschickter Wahl der ^1H -Entkopplerenergie ν_{H_2} eine Signalannullierung auftreten, wenn der aus der Entkopplung resultierende NOE nur partiell ist ($\eta = -1$) [4b]. Der beobachtete NOE ist sowohl von ν_{H_2} als auch vom Offset $\Delta\nu$ (Frequenzdifferenz zwischen Protonenresonanz- und Einstrahlungsfrequenz ν_2) abhängig. Es kann aber gezeigt werden [11b], dass bei den üblicherweise verwendeten Entkopplerfeldstärken ($\nu_{\text{H}_2} > 1 \text{ kHz}$) keine Signalauslöschung zu erwarten ist. Der maximale NOE reduziert sich bei einem $\nu_{\text{H}_2} = 1 \text{ kHz}$ und $\Delta\nu = 700 \text{ Hz}$ auf 67% seines ursprünglichen Wertes. Die Nützlichkeit dieser Technik konnte bei der richtigen Zuordnung der N-Resonanzen im Thyminid unter Beweis gestellt werden [4a]. Als weiteres Beispiel sei die Anwendung des Off-Resonance-Experiments im 2,4-Diaminopyrimidin gezeigt (Fig. 19.).



Figur 19. a) ^1H -NMR. Spektrum. b) ^{15}N -NMR. Spektrum der NH_2 -Gruppen $^1J(\text{N},\text{H}) = 86.9 \pm 0.3 \text{ Hz}$ ($\delta = -300.2 \text{ ppm}$), 88.5 ± 0.3 ($\delta = -299.5 \text{ ppm}$). c) $^{15}\text{N}\{-^1\text{H}\}$ -Off-Resonance Spektrum (Eingestrahlt bei 8.95 ppm mit $\nu_{\text{H}_2} = 1243 \text{ Hz}$). Experimentelle und berechnete [46] reduzierte N,H-Kopplungen: $^1J_{\text{R}} = 33.0 \pm 0.3 \text{ Hz}$ (exp., $\delta = -300.2 \text{ ppm}$), $32.4 \pm 0.3 \text{ Hz}$ (ber., $\text{NH}_2(2)$); $^1J_{\text{R}} = 35.4 \pm 0.3 \text{ Hz}$ (exp., $\delta = -299.5 \text{ ppm}$), $35.7 \pm 0.3 \text{ Hz}$ (ber., $\text{NH}_2(4)$).

3.2.3. Kopplungen mit anderen Kernen

Kopplungen zwischen ^{13}C und ^{15}N können je nach der Wahl der Markierung im ^{15}N - oder im ^{13}C -Spektrum beobachtet werden.

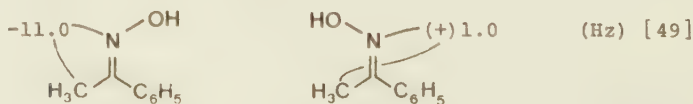
$^1\text{J}(\text{N},\text{C})$: Wie die N,H-Kopplungskonstante über eine Bindung ist diese Kopplungskonstante von der Hybridisierung der beiden Atome abhängig. Die Beziehung (8) gilt allerdings nur in Fällen, bei denen weder auf dem C- noch auf dem N-Atom freie Elektronenpaare mit s-Charakter vorhanden sind. [47].

$$(\%s_{\text{N}})(\%s_{\text{C}}) = 80 \ |^1\text{J}(\text{N},\text{C})| \quad [38] \quad (8)$$

Diese Kopplungskonstante ist negativ und wird durch den FC-Term dominiert, wie neuere Berechnungen ebenfalls gezeigt haben [48].

$^2\text{J}(\text{N},\text{C})$: Die geminale N,C-Kopplungskonstante zeigt die gleiche interessante Strukturabhängigkeit wie die geminale N,H-Kopplung. Kopplungen mit Kohlenstoffatomen syn zum freien Elektronenpaar sind gross und negativ, anti-Kopplungen dagegen klein und positiv.

Figur 20



Diese Eigenschaft macht die $^2\text{J}(\text{N},\text{C})$ zu einem wertvollen Hilfsmittel in der Strukturbestimmung ungesättigter Systeme [50].

$^3J(N,C)$: Für die vicinale N,C-Kopplungskonstante wurde eine Karplus-Conroy-Beziehung zwischen Diederwinkel und Betrag vorgeschlagen. Der normalerweise kleine Betrag in gesättigten Systemen erlaubte es nicht, diese Beziehung zu stützen. Hinweise auf die Existenz einer solchen Beziehung ergaben sich aber in letzter Zeit aus der Messung von $^3J(^{14}N,C)$ in Abhängigkeit von der Struktur [51].

$^{15}N, ^{15}N$ -Kopplung. Kopplungskonstanten über eine Bindung sind durch den Fermi-Kontakt-Term und Orbital-Anteile dominiert [52a]. Die Werte liegen zwischen 5 und 22 Hz. Betrag und Vorzeichen der Kopplung werden durch die s-Anteile der freien Elektronenpaare auf beiden Stickstoffatomen, die Bindungsordnung und Ladungseffekte beeinflusst. Die Variation der $^1J(N,N)$ innerhalb einer Serie von strukturell verwandten Verbindungen ist im allgemeinen klein, so dass man eine Beziehung zur Stereochemie nicht mit Sicherheit ableiten kann. So wird für die $^1J(N,N)$ in cis- und trans-Azoxybenzol der gleiche Wert (12.5 Hz, [50]) beobachtet. In anderen Verbindungen, wie den beiden Konformationsisomeren des 2-Acetyl-1-phenylhydrazins oder bei cis- und trans-Azoderivaten liegen die Unterschiede zwischen 0.6 und 3.0 Hz. Geminale Kopplungskonstanten zeigen ebenfalls den "lone-Pair"-Effekt: Protonierung eines Stickstoffs verkleinert den Betrag der Kopplung [36b]. Eine Zusammenstellung der bisher publizierten Daten findet sich in der Literatur [11a] [52b].

Kopplungskonstanten mit $^{19}F, ^{31}P, ^{57}Fe, ^{103}Rh, ^{195}Pt$ sind bekannt. Eine Zusammenstellung findet sich in Ref. [11a]. In metallorganischen Verbindungen kann mit der Metall-Stickstoff-Kopplung wertvolle Information über diese Bindung erhalten werden [53].

3.3. Relaxation

3.3.1. NH₂, NH und tertiäre Stickstoffatome

Die Spin-Gitter Relaxationszeit T_1 ist auch in der ^{15}N -Resonanz eine wichtige Messgrösse. Sie bestimmt, zusammen mit dem gewählten Flipwinkel α , die optimale Pulsrepetitionsrate t_p (9) [3]:

$$\cos \alpha = e^{-t_p/T_1} \quad (9)$$

Die einzelnen, zur Relaxation beitragenden Mechanismen, werden im folgenden kurz besprochen. Die Gesamtrelaxationsrate setzt sich additiv aus einzelnen Raten zusammen (10):

$$1/T_1 = 1/T_1^{\text{DD}} + 1/T_1^{\text{e}} + 1/T_1^{\text{CSA}} + 1/T_1^{\text{SR}} + 1/T_1^{\text{SC}} \quad (10)$$

T_1^{DD} , die dipolare Relaxation, ist einer der wichtigsten Relaxationsmechanismen. Er dominiert die Relaxation protonentragernder Stickstoffatome. Die dipolare Relaxation ist mit der molekularen Beweglichkeit in der Lösung verknüpft. Bei grossen Biomolekülen, die eine geringe Beweglichkeit aufweisen, werden auch tertiäre Stickstoffatome dipolar relaxiert. Eng verbunden mit der dipolaren Relaxation ist der NOE (Overhauserereffekt). Die maximal erreichbare Intensitätserhöhung eines ^{15}N -Signals in einem ^{15}N -(^1H)-Doppelresonanzexperiment beträgt $\eta = -4.93$ [54]. Der tatsächlich beobachtete Wert η_{obs} hängt davon ab, ob neben der dipolaren Relaxation noch andere Mechanismen beteiligt sind (11):

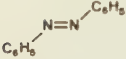
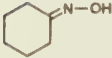
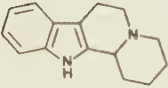
$$\eta_{\text{obs}} = \frac{T_1}{T_1^{\text{DD}}} \cdot 4.93 \quad (11)$$

Die weiteren Relaxationsmechanismen sind vor allem bei nicht-protonentragenden Stickstoffen von Bedeutung. T_1^e , die Elektron-Kern Relaxation, wird in diesen Fällen häufig ausgenutzt. Durch Zugabe von paramagnetischen Reagentien ($\text{Cr}(\text{acac})_3$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$) zur Probenlösung kann die Relaxationsrate tertiärer Stickstoffe erhöht werden. Die Relaxation durch die Anisotropie der chemischen Verschiebung und Spin-Rotation, T_1^{CSA} bzw. T_1^{SR} , sind nur für sp^2 - und sp -hybridisierte Stickstoffe von Bedeutung. Relaxation durch skalare Kopplung, T_1^{SC} , kann in praktisch jedem Fall vernachlässigt werden [55].

Eine Zusammenstellung über den Bereich der Relaxationszeiten von ^{15}N in organischen Verbindungen ist der Literatur entnommen (Tab.3.).

Für zuverlässige Messungen von T_1 müssen im wesentlichen die gleichen Voraussetzungen wie in der ^{13}C -Resonanz erfüllt sein [56]. Die rigorose Entfernung paramagnetischer Verunreinigungen (Luftsauerstoff, paramagnetische Ionen) ist eine absolute Notwendigkeit, da die dipolare N,H-Relaxation wegen des kleinen γ_{N} nur ca. 1/4 so effektiv ist wie im C,H-Fall. Sie kann leicht durch paramagnetische Ionen konkurrenziert werden, der beobachtete NOE wird kleiner, im ungünstigsten Fall erfolgt Auslöschung des Signals ($\eta_{\text{obs}} = -1$). Wegen der geringen Gesamtempfindlichkeit des Stickstoffs ist man aber bei niedrigen Konzentrationen auf einen vollen NOE angewiesen. Gerade bei biologischen Systemen kann aber die Entfernung paramagnetischer Ionen Schwierigkeiten bereiten [55]. Durch Messung von T_1 in biologischen Molekülen kann zusätzliche Information über die Struktur gewonnen werden, da T_1^{DD} vom N-H Abstand abhängig ist. T_1 und NOE lassen Rückschlüsse über die Tertiärstruktur von Peptiden [57], inter- und intramolekulare Assoziatbildung von Aminosäuren [34c] und molekulare Beweglichkeiten

Tabelle 3. Spin-Gitter Relaxationszeiten organischer Verbindungen^{a)}

Verbindung		T_1 (sec)	η_{obs}	Hauptsächliche Relaxationsmechanismen ^{b)}
	NH ₂	1.7	-4.8	DD
	NO ₂	48	0	CSA, SR
		85	-0.4	CSA, DD
		170	-	CSA, SR
		28 ^{c)}	-	SR
		63 ^{c)}	-	SR, DD, CSA
		14.9	-3.9	DD
		46 ^{d)}	-2.7	DD, CSA, (e)
	NH	3.5	-5	DD
	NR ₃	25	-5	DD
Alumichrom:				
		ca. 0.5	ca.-4.0	DD, e
		ca.11	ca.-4.2	DD, e

a) Ref.[11a].

b) DD: Dipolar; CSA: Anisotropie der chemischen Verschiebung;
SR: Spin-Rotation; e: Elektron-Kern.

c) Ref.[59].

d) Ref.[60].

e) Ref.[57].

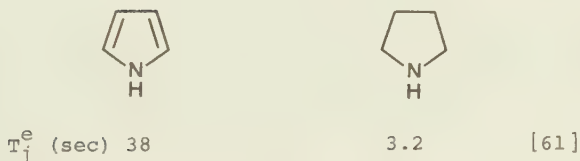
Proteinen in Zellwand und Zellflüssigkeiten zu [58].

Zu beachten ist bei der Bestimmung des NOE, dass die Phase der Resonanzsignale richtig eingestellt ist. Als Standard ist bei derartigen Messungen externes NH_4NO_3 aq. geeignet, unter Protonenrauschentkopplung bleibt das NO_3^- -Signal aufrecht, das NH_4^+ -Signal wird invertiert.

3.3.2. Relaxationsreagentien

Paramagnetische Reagentien wirken im allgemeinen unselektiv, alle im Substrat enthaltenen Stickstoffe erfahren etwa die gleiche Relaxationsrate $1/T_1^e$. Relaxationsreagentien bei denen das Metallatom freie Koordinationsstellen aufweist, die durch das Substrat besetzt werden können, wirken selektiv, da ein durch das Metallatom direkt gebundener Stickstoff stärker relaxiert wird als ein weiter vom Metallatom entfernter. Im Substrat kann zwischen zwei Stickstoffen unterschieden werden, wenn ihre Basizität verschieden ist. Der basischere Stickstoff wird bevorzugt komplexiert. Die T_1^e für Pyrrol und Pyrrolidin bei Verwendung von 0.05 M Gd(dpm)_3 sind in Figur 21 aufgeführt.

Figur 21



In α -Methyltryptamin führt die Verwendung von $\text{Gd}(\text{dpm})_3$ zur Auslöschung der Resonanz der NH_2 -Gruppe unter Protonen-rauschenkopplung durch die konkurrenzierende Elektron-Kern-Relaxation während die Resonanz des weniger basischen Indolstickstoffs noch den vollen NOE zeigt [61]. Die Konzentration in der Probenlösung beträgt für $\text{Gd}(\text{dpm})_3$ maximal $5 \cdot 10^{-4}$ M, bei höheren Konzentrationen müssen Verschiebungen der Linienpositionen in Kauf genommen werden, da Gd-Verbindungen auch als Shiftreagentien Verwendung finden.

II. EIGENE ARBEITEN

1. Chemische Verschiebungen

1.1. Aminopyridine und Aminopyrimidine

1.1.1. Ringstickstoffe und Aminogruppen

Biologisch wichtige Naturstoffe, wie Purine, Nucleoside und Nucleotide, sowie die Folsäure und deren Derivate, enthalten das Aminopyrimidin-System. Ebenso ist diese strukturelle Einheit in pharmakologisch wichtigen Verbindungen anzutreffen. Pharmaka mit einem substituierten Aminopyrimidin-Gerüst wirken antibakteriell durch Blockierung der Dihydrofolatreduktase (DHFR). Typische Vertreter sind das 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin (Trimethoprim, TMP) ¹⁾, das 2,4-Diamino-5-(4-chlorphenyl)-6-ethylpyrimidin (Pyrimethamin) ²⁾ und Methotrexat (MTX), welches eine modifizierte Folsäure-Struktur aufweist. Die Bindungsverhältnisse von TMP und MTX zur DHFR verschiedener Herkunft sind zur Zeit Gegenstand ausgedehnter Studien [62]. Mit ebenso grossem Interesse wird die Struktur der Metaboliten dieser Verbindungen untersucht. Einige dieser Metaboliten sind als Mono-N-oxide erkannt worden [63].

Die biologische Aktivität von Substrat und Inhibitor scheinen eng mit den Stickstoffatomen des Pyrimidinringes verknüpft zu sein [62b]. Die ¹⁵N-NMR-Spektroskopie bietet damit ein wichtiges Hilfsmittel zur Strukturuntersuchung dieser Verbindungen und eine potentielle Sonde zur Untersuchung ihrer Assoziatbildung mit dem Enzym.

1) Eine Komponente von BACTRIM[®] (Roche).

2) Eine Komponente von FANSIDAR[®] (Roche).

^{14}N -NMR. Untersuchungen substituierter Pyridine und Pyrimidine sind in zwei Uebersichtsartikeln [11c][12d] zusammengefasst. Kürzlich sind ^{15}N -NMR. Daten substituierter Pyridine [11a][64], Monoaminopyridine [36a][65], von Purinen [36] und Pteridinen [31] veröffentlicht worden. Es existieren nur wenige ^{14}N -NMR. Daten von aminosubstituierten Pyrimidinen [66].

Resultate

Aminosubstituierte Azaaromaten enthalten zwei Typen von Stickstoffatomen, deren unterschiedliche spektroskopische Eigenschaften optimale instrumentelle Parameter erfordern. Bei Protonen-Rauschentkopplung erhält man die chemischen Verschiebungen der Aminogruppen, mit normalem Gating des Entkopplers werden die $^1\text{J}(\text{N},\text{H})$ -Kopplungskonstanten der Aminogruppen erhalten, während inverses Gating des Entkopplers und die Zugabe von $\text{Cr}(\text{acac})_3$ die chemischen Verschiebungen der Ringstickstoffe und Aminogruppen liefert.

Die Resonanzen der Ringstickstoffe der Stammverbindungen 1, 9, 81 und 88 liegen im typischen Absorptionsbereich von Azin-N-Atomen (+20 bis -90 ppm, relativ zu externem, reinem CH_3NO_2 [11c]). Aminosubstitution bewirkt eine starke Hochfeldverschiebung. Die Resonanzen der Ringstickstoffe der Aminopyridine und -pyrimidine werden zwischen -60 und -195 ppm gefunden. Aminoresonanzen erscheinen bei tieferen Frequenzen (-290 bis -360 ppm). Zunehmende Ringsubstitution durch NH_2 -Gruppen bewirkt ebenfalls eine Hochfeldverschiebung der individuellen Aminoresonanzen. Eine Zuordnung der einzelnen Linien innerhalb dieser Gruppen bietet gewisse Schwierigkeiten. Für die Ringstickstoffe kann sie mit Hilfe von Substituenteninkrementen von Amino- und Alkylgruppen oder geminalen N,H-Kopplungen erfolgen. Die Aminogruppen konnten mit Hilfe der $^1\text{J}(\text{N},\text{H})$ oder in einigen Fällen

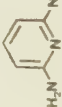
aufgrund relativer Signalintensitäten zugeordnet werden. Für beide Gruppen kann mit Hilfe von Protonierungsinkrementen oftmals eine Zuordnung getroffen werden.

Die chemischen Verschiebungen der Ringstickstoffatome in den Aminopyridinen 2, 3 und 4 zeigen, dass das Substituenteninkrement in 2-Position am grössten ist, gefolgt von demjenigen in 4-Position ($\Delta\delta = -50$ ppm, bzw. $\Delta\delta = -40$ ppm). Eine Aminogruppe in 3-Position hat auf die chemische Verschiebung des Ringstickstoffs kaum einen Einfluss. Diese unterschiedlichen Inkremente wurden auch in den Aminopyrimidinen gefunden und bieten somit ein wertvolles Hilfsmittel zur Signalzuordnung. Sie bleiben auch in den höher substituierten Verbindungen praktisch invariant, die chemischen Verschiebungen können durch Addition der entsprechenden Inkremente ermittelt werden.

Die NH_2 -Gruppen zeigen je nach Position eine starke oder schwache Konjugation mit dem Ring- π -System, was sich auch auf die $^1\text{J}(\text{N},\text{H})$ -Kopplungskonstanten auswirkt. Die unterschiedliche Konjugation wird bei der Protonierung der Ringstickstoffe deutlich sichtbar. Die grösste Hochfrequenzverschiebung zeigt eine Aminogruppe in 4-Stellung ($\Delta\delta = +20$ ppm), während die Effekte für die NH_2 -Gruppen in 2- und 3-Stellung geringer sind ($\Delta\delta = \pm 2$ bis 5 ppm).

Die chemischen Verschiebungen sind folgendermassen zusammengefasst: Amino- und Diaminopyridine in Tabelle 4, Mono-, Di- und Triaminopyrimidine in Tabelle 5. Alle Verbindungen wurden als neutrale Spezies in DMSO gemessen. Wenn immer möglich sind die chemischen Verschiebungen von Monokationen (in Trifluoressigsäure, TFA) und von Dikationen oder höher protonierten Spezies (in Fluorsulfonsäure, FSO_3H) ebenfalls bestimmt worden.

Tabelle 4. Chemische Verschiebungen^{a)} von Aminopyridinen

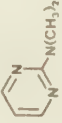
Verbindung	N (1)	NH ₂ (2)	NH ₂ (3)	NH ₂ (4)	NH ₂ (6)	Solvens
1 	-63.0 -182.5 -186.9					DMSO TFA FSO ₃ H
2 	-113.8 -226.0 -229.5 -192.4	-307.3 -305.6 -292.6 -330.6	(Monokation) (Dikation)			DMSO TFA FSO ₃ H FSO ₃ H
3 	-63.9 -184.7 -181.1 -181.1		-325.3 -325.2 -334.8 (Monokation) -345.4 (Dikation)			DMSO TFA FSO ₃ H FSO ₃ H
4 	-103.7 -220.7 -210.8 -181.6			-312.0 -293.0 -295.1 (Monokation) -330.2 (Dikation)		DMSO TFA FSO ₃ H FSO ₃ H
5 	-114.5 -219.4 -219.5	-313.5 -305.0 -305.0	-330.4 -337.0 -339.5			DMSO TFA FSO ₃ H
6 	-149.0 -239.3	-309.1 -312.3			-309.1 -312.3	DMSO TFA

Verbindung	N (1)	NH ₂ (2)	NH ₂ (3)	NH ₂ (4)	NH ₂ (6)	Solvens
	-99.3 -216.9		-336.9 -339.0	-322.0 -290.4		DMSO TFA
	-179.1 ^{b)}					DMSO

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH_3NO_2 .

b) Aus Ref. [69].

Tabelle 5. Chemische Verschiebungen^{a)} von Aminopyrimidinen

Verbindung	N(1)	N(3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	NH ₂ (5)	NH ₂ (6)	Solvens
<u>9</u> 	-84.8 -134.8 -182.6						DMSO TFA FSO ₃ H
<u>10</u> 	-129.9 -178.8 -220.0		-297.9 -294.3 -286.7				DMSO TFA FSO ₃ H
<u>11</u> 	-132.0		-311.9 (-N(CH ₃) ₂)				DMSO
<u>12</u> 	-246.9	-98.6	-194.4 (=NH)				DMSO
<u>13</u> 	-229.2	-115.7	-283.3				DMSO
<u>14</u> 	-88.2	-88.2					DMSO
<u>15</u> ^{b)} 	-120.9 ^{c)} -217.9 ^{c)}	-132.7 ^{c)} -218.6 ^{c)}		-298.4 -278.3			DMSO TFA

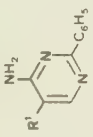
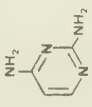
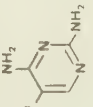
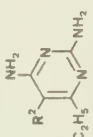
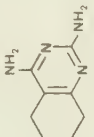
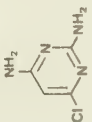
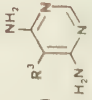
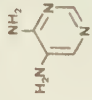
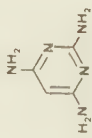
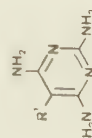
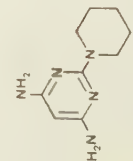
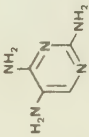
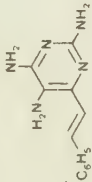
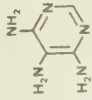
Verbindung	N(1)	N(3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	NH ₂ (5)	NH ₂ (6)	Solvens
$\underline{16}^{b)}$ 	-127.8 -227.6 -224.2	-141.3 -227.6 -230.9		-297.8 -281.2 -270.8			DMSO TFA FSO ₃ H
$\underline{17}$ 	-164.5 -253.5 -253.6 ^{c)}	-173.4 -231.6 -254.3 ^{c)}	-301.6 -296.4 -293.1	-299.6 -276.2 -271.4			DMSO TFA FSO ₃ H
$\underline{18}^{b)}$ 	-163.0 -253.3 -252.1 ^{c)}	-174.4 -226.3 -254.3 ^{c)}	-304.6 -299.0 -293.1	-302.3 -279.0 -271.4			DMSO TFA FSO ₃ H
$\underline{19}^{d)}$ 	-176.3 -247.5 -249.9 ^{c)}	-176.3 -247.5 -250.7 ^{c)}	-300.9 ^{c)} -294.5 -295.8	-299.4 ^{c)} -274.9 -274.5			DMSO ^{e)} TFA FSO ₃ H
$\underline{20}$ 	-174.1 ^{c)} -274.1 ^{c)} -248.4 ^{c)}	-174.1 ^{c)} -245.1 ^{c)} -255.2 ^{c)}	-305.1 -296.4 -297.8	-302.6 -278.7 -278.0			DMSO TFA FSO ₃ H
$\underline{21}$ 	-166.1 ^{c)} -227.4 -248.0	-178.7 -229.1 ^{c)} -257.0	-297.7 -297.9 -292.1	-296.6 -283.5 -271.8			DMSO TFA FSO ₃ H
$\underline{22}$ 	-149.4 -210.3 -233.9	-149.4 -210.3 -233.9		-309.1 -289.0 -289.1			DMSO TFA FSO ₃ H

Tabelle 5. (Fortsetzung)

Verbindung	N(1)	N(3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	NH ₂ (5)	NH ₂ (6)	Solvens
 $\underline{23^f}$	-151.8 -209.9 -230.7	-151.8 -209.9 -230.7		-304.5 -297.2 -289.6		-304.6 -297.2 -289.6	DMSO TFA FSO ₃ H
 $\underline{24}$	-132.6 ^{c)} -215.1 -216.7 ^{c)}	-133.5 ^{c)} -215.1 -220.2 ^{c)}		-305.9 -282.3 -261.6	-338.0 -335.8 -340.9		DMSO TFA FSO ₃ H
 $\underline{25}$	-189.5 -261.7 -260.0	-189.5 -261.7 -260.0	-304.0 -291.3 -281.4	-306.0 -291.3 -264.5		-306.0 -291.3 -264.5	DMSO TFA FSO ₃ H
 $\underline{26^b)}$	-191.6 -261.5 -261.8	-191.6 -261.5 -261.8	-305.5 -297.5 -293.6	-306.4 -295.9 -264.4		-306.4 -295.9 -264.4	DMSO TFA FSO ₃ H
 $\underline{27}$	-190.2 -266.1 -261.1	-190.2 -266.1 -261.1	(Piperidyl) -308.2 -295.8 -283.9	-306.2 -293.3 -261.1		-306.2 -293.3 -261.1	DMSO TFA FSO ₃ H

Verbindung	N (1)	N (3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	NH ₂ (5)	NH ₂ (6)	Solvens
28 	g) -218.8	g) -218.8	-311.2 ^{c)} -310.1	-316.3 ^{c)} -309.0 ^{c)}	-357.3 -357.3		DMSO ^{h)} DMSO + 0.2 equiv. HCl ⁱ⁾
29 	-173.0 -260.8	-180.2 -260.8	-303.4 -303.1	-311.5 -279.4	-345.9 -336.1		DMSO ^{h)} DMSO + 1.0 ^{k)} equiv. HCl
30 	-152.7 -181.7	-152.7 -181.7		-309.8 -301.5	-346.9 -343.2	-309.8 -301.5	DMSO ^{h)} DMSO + 0.2 ⁱ⁾ equiv. HCl ^{j)}

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH₃NO₂.

b) R¹ = 3,4,5-Trimethoxybenzyl.

c) Zuordnung willkürlich.

d) R² = 4-Chlorphenyl.

e) Bei 60°.

f) R³ = 3,4-Dimethoxybenzyl.

g) Wegen ungenügender Löslichkeit nicht erhalten.

h) Als Hydrochlorid gelöst; Zugabe von 1 Molequiv. 4N NaOH.

i) N(1)-Hydrochlorid unter Zugabe von 0.8 Molequiv. 4N NaOH gelöst.

k) Als Hydrochlorid gelöst.

Diskussion

Die chemischen Verschiebungen heterocyclischer Verbindungen sind stark Lösungsmittelabhängig [64b]; Werte aus der Literatur sind deshalb auf unsere Messbedingungen nicht unbedingt übertragbar. Die experimentell bestimmten Substituenteninkremente beruhen daher auf den chemischen Verschiebungen in den Tabellen 4 und 5.

Die Aminogruppe zeigt das grösste Substituenteninkrement aller Substituenten in Pyridinen und Pyrimidinen (siehe Kapitel II.1.2.). Ihr Wert ist von der relativen Lage von Aminosubstituent und Ringstickstoff abhängig. Für β -, γ - und δ -Substituenten wurden Hochfeld (Tieffrequenz)-Verschiebungen für den Pyridin-Stickstoff von -50.8, -0.9 und -40.7 ppm gemessen. Die Tatsache, dass eine NH_2 -Gruppe in 3-Position (γ -Substituent) nur eine kleine Störung des Pyridinsystems verursacht, wird durch ihr γ -Substituenteninkrement in 2,3-Diaminopyridin (5) und in 3,4-Diaminopyridin (7) (-0.7 bzw. +4.4 ppm) bestätigt. Analoge Substituenteninkremente, wenn auch etwas kleiner, werden in den Pyrimidinen gefunden. β -Effekte (-45 ppm) und δ -Effekte (-38 ppm) sind wiederum wesentlich grösser als der γ -Effekt, der zum Beispiel aus dem Vergleich der Verbindungen 22 und 30 (-3.3 ppm) bestimmt werden kann.

Die Substituenteninkremente der Aminogruppe hängen ebenfalls von der Zahl der im Molekül bereits vorhandenen NH_2 -Gruppen ab. Eine dritte Aminogruppe, welche in 6-Position eines Diaminopyrimidinsystems eingeführt wird, beschirmt N(1) nur um -20 bis -25 ppm und N(3) um -16 bis -20 ppm, Inkremente, die doch wesentlich kleiner sind, als diejenigen der ersten Aminogruppe (-45 bzw. -38 ppm). Andererseits ist der β -Effekt einer Aminogruppe in 2-Position nahezu unabhängig von der Zahl der bereits vorhandenen Aminosubstituenten (-40 bis -45 ppm). Dies mag mit der Ausbildung

einer Art Guanidinsystem zusammenhängen. Aus NH_2 -Inkrementen können die Verschiebungen der Ringstickstoffe von Di- und Triaminopyrimidinen abgeschätzt werden. Für 2,4-Diaminopyrimidin (17) erhält man eine recht gute Uebereinstimmung zwischen berechneten (verwendete Substituenteninkremente: $\beta = -45$ ppm, $\delta = -38$ ppm) und experimentellen Daten: N(1): -167.8 ppm (berechnet), -164.5 ppm (experimentell); N(3): -174.8 ppm (ber.), -173.4 ppm (exp.).

Das Substituenteninkrement einer NH_2 -Gruppe auf die beiden Ringstickstoffe ist nur wenig kleiner als das entsprechende Inkrement auf den einzelnen Ringstickstoff im Pyridin. Aminogruppen scheinen mit dem Pyrimidinsystem eine bessere Konjugation einzugehen (siehe Kapitel II.3.1.).

Alkyl- und Arylsubstituenten haben, verglichen mit den Aminogruppen, nur kleine Substituenteneffekte (siehe Kapitel II.1.2.). Diese können aber zur Zuordnung von Resonanzlinien trotzdem wertvolle Dienste leisten.

Die Beobachtung von N,H-Kopplungskonstanten in den Aminogruppen der Aminopyridine und -pyrimidine beweist die nicht-dynamische Natur der potentiell tautomeren Strukturen in DMSO. Die Zahl der Resonanzlinien und die Werte der chemischen Verschiebungen sind in voller Uebereinstimmung mit der alleinigen Anwesenheit der Aminoformen. Die Daten des 2-Aminopyrimidins (10) sind in guter Uebereinstimmung mit denen des N,N-Dimethylamino-Derivats 11, wenn die α - und γ -Inkremente der Methylgruppen berücksichtigt werden. Für unsere Serie atypische Daten werden aus dem blockierten Tautomeren 12 erhalten, das eine Imingruppe an C(2) aufweist. Derartige Imino-Formen liegen normalerweise nicht vor, wie aus ^{14}N - und ^{13}C -Daten sowie Ladungsdichteberechnungen für die N-Atome geschlossen wurde [17][67].

In den Mono- und Diaminopyridinen können die Resonanzen der Aminogruppen an C(2), C(4) und C(6) (-307 bis -322 ppm) deutlich von der stärker beschirmten Aminogruppe an C(3) oder C(5) (-325 bis -337 ppm) unterschieden werden. Im weiteren zeigt die stärker konjugierte NH_2 -Gruppe an C(4) grössere Hochfrequenzverschiebung bei der Protonierung des Ringstickstoffs ($\text{NH}_2(4)$: +20 bis +30 ppm), während die NH_2 -Gruppen an C(2,6) und C(3,5) nur kleine Effekte (-2 bis +8 ppm, bzw. 0 bis -7ppm) aufweisen. Im allgemeinen sind die Aminoresonanzen in den Pyridinen im Vergleich zu den Pyrimidinen deutlich nach höherem Feld verschoben. Zunehmende Substitution des Rings mit Aminogruppen bewirkt in beiden Serien eine weitere Verschiebung der Resonanzen nach höherem Feld.

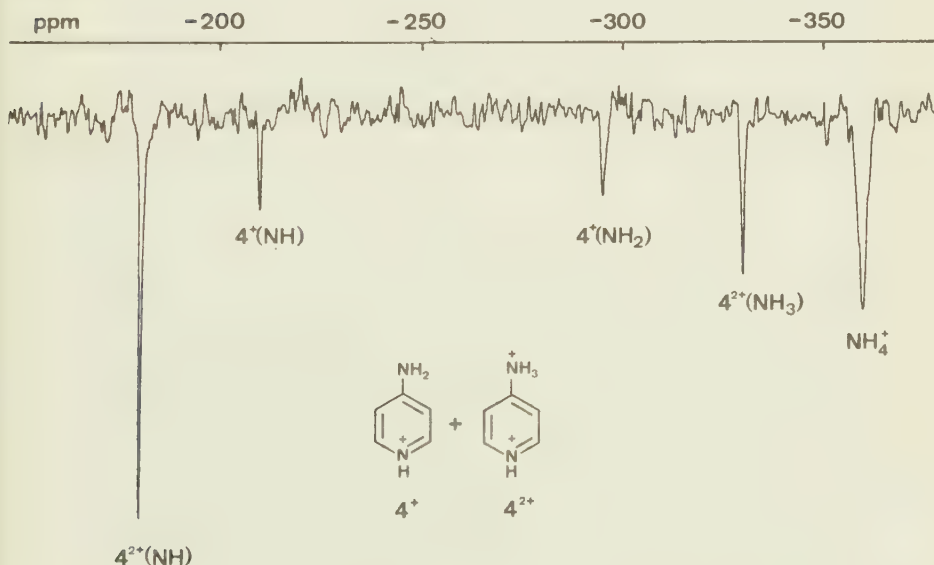
Wie im 2,4-Diaminopyrimidin (17) und seinem N(1),N(3)-Dikation deutlich wird, wird die Aminogruppe an C(4) als Folge der Protonierung stärker verschoben (+28 ppm) als die Aminogruppe an C(2) (+9 ppm). Dieser Effekt bietet neben den unterschiedlichen Werten der $^1\text{J}(\text{N},\text{H})$ ein weiteres Hilfsmittel für die sonst schwierige Zuordnung der NH_2 -Resonanzen. In Di- und Triaminopyrimidinen kann eine Aminogruppe an C(5) wiederum deutlich von denjenigen an C(2,4,6) unterschieden werden, da ihre Resonanz bei tieferen Frequenzen erscheint (-338 bis -357 ppm). Eine weitere Konjugation der NH_2 -Gruppen an C(5), wie im Triaminopyrimidin 29, bewirkt ebenfalls eine Verschiebung nach höheren Frequenzen.

1.1.2. Protonierungsstudien

Protonierung des Pyridins verursacht eine Hochfeldverschiebung von -118 ppm [11c][64a]. Man kann daher erwarten, dass aus den chemischen Verschiebungen der TFA- und FSO_3H -Lösungen der untersuchten Verbindungen Information über den Ort und das Ausmass der Protonierung erhalten werden kann.

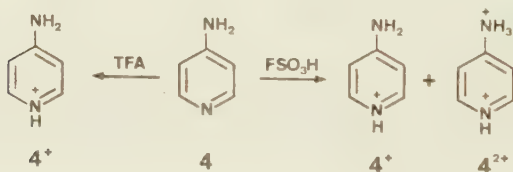
Diese Information ist bei früheren Arbeiten auf einem indirekteren Weg aus den ^1H - und ^{13}C -Spektren gewonnen worden [68]. Die ^{15}N -NMR-Spektren der Monoaminopyridine 2, 3, und 4 ergeben in TFA-Lösung Protonierungsinkremente von $\Delta\delta = -112$ bis -121 ppm. Aus dem Vergleich mit dem Inkrement von Pyridin kann geschlossen werden, dass diese Verbindungen vollständig protoniert vorliegen. Eine ähnliche Hochfeldverschiebung (-116 ppm) wird bei N-Methylpyridinium-Iodid beobachtet [69]. Das Protonierungsinkrement der Diaminopyridine ist etwas kleiner ($\Delta\delta = -107$ bis -90 ppm) und hängt von der relativen Position von Aminogruppen und Ringstickstoff ab. In FSO_3H zeigt das ^{15}N -NMR-Spektrum von 4-Aminopyridin (4) 4 Resonanzlinien, die einem Mono- und einem Dikation entsprechen (Fig.22.).

Figur 22



Die Zuordnung der Linien geschieht mit Hilfe der Resonanzen des Monokations in TFA (Tab.4.) und denen des Pyridinium- und Anilinium-Ions [70]. Charakteristisch für die Protonierung einer aromatischen Aminogruppe ist eine Hochfeldverschiebung zu einer Resonanzposition von ca. -330 ppm. Gleichzeitig erreicht die Resonanzposition des Ringstickstoffs den Wert des Pyridinium-Ions. Die in den verschiedenen Lösungsmitteln vorliegenden Spezies sind in der Figur 23 schematisch dargestellt. 3-Aminopyridin (3) zeigt das gleiche Protonierungsverhalten, wobei die Resonanzen des Ringstickstoffs im Mono- und Dikation zusammenfallen. Aus dem Spektrum des 2-Aminopyridins (2) in FSO_3H geht hervor, dass die Diprotonierung vollständiger abläuft, da die Resonanzen des Monokations nur schwach sichtbar sind.

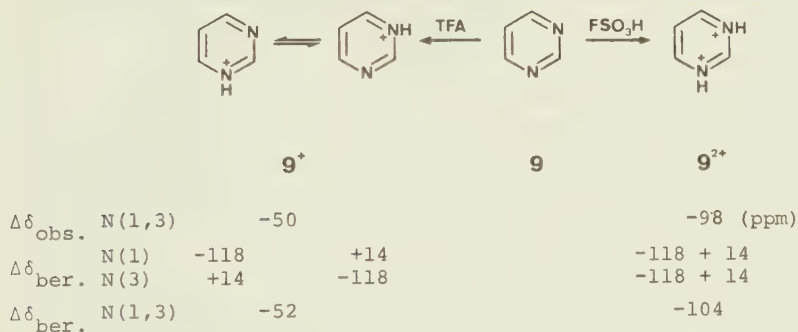
Figur 23



Das Protonierungsinkrement der Pyrimidinserie kann aus dem Spektrum von Pyrimidin in FSO_3H erhalten werden, da hier Pyrimidin vollständig als Dikation vorliegt [68a]. Der experimentelle Wert von $\Delta\delta = -98$ ppm ist etwa 20% kleiner als derjenige von Pyridin. In TFA wird Monoprotonierung beobachtet, wobei zwischen dem N(1) - und N(3)-Kation eine rasche Ausmittelung der Resonanzen stattfindet. Das beobachtete Inkrement beträgt -50 ppm. Sehr ähnliche Inkremente werden beim 2-Aminopyrimidin (10) erhalten, nämlich -49 ppm für Monoprotonierung und -90 ppm für Diprotonierung. Das

1-Methyl-2-aminopyrimidinium-Iodid (13) ist ein gutes Modell für die Monoprotonierung. Hier kann der Einfluss eines quartären Stickstoffs (N(1)) auf die chemische Verschiebung des zweiten Ringstickstoffs (N(3)) abgeschätzt werden. Vergleicht man 10 und 13, so stellt man fest, dass die Resonanz von N(3) einen entschirmenden Einfluss von +4 ppm erfährt. Wird für das monoprotonierte Pyrimidin ein gleicher Einfluss für N(3) angenommen, so erhält man eine berechnete, gemittelte Hochfeldverschiebung von -52 ppm, die gut mit dem beobachteten Wert von -50 ppm übereinstimmt. (siehe Fig.24.).

Figur 24



In analoger Weise lässt sich das Protonierungsinkrement für das Pyrimidindikation berechnen (-104 ppm) und mit dem experimentell ermittelten Wert (-98 ppm) vergleichen. Die Protonierungsinkremente des 2-Aminopyrimidins (10) (-49 ppm und -90 ppm) zeigen die stufenweise Protonierung der beiden Ringstickstoffe, wobei Ammoniumformen in FSO_3H durch die Resonanzposition der Aminogruppe ausgeschlossen werden können. Mit zunehmender Basizität der Ringstickstoffe (Pyrimidin: $\text{pK}_a^1 = 1.3$; 2-Aminopyrimidin: $\text{pK}_a^1 = 3.5$; 4-Aminopyrimidin:

$pK_a^1 = 5.7$; 2,4-Diaminopyrimidin: $pK_a^1 = 7.3$ [71]) kann Diprotonierung bereits in TFA auftreten. Das 4-Aminopyrimidin 15 zeigt in TFA beispielsweise Protonierungssinkremente von -97 ppm for N(1), -86 ppm für N(3) und +20 ppm für die NH_2 -Gruppe. Aus diesen kann geschlossen werden, dass ein grosser Teil der Moleküle als Dikationen vorliegen. Unterstützt wird diese Beobachtung durch die entsprechenden Protonierungssinkremente von 16 in FSO_3H . Bei dieser Verbindung wird in TFA nur ein Resonanzsignal für N(1) und N(3) beobachtet, was auf einen schnellen H-Austausch zwischen Mono- und Dikation hinweist. Die chemischen Verschiebungen des 2,4-Diaminopyrimidins (17) in DMSO, TFA und FSO_3H lassen sich so deuten, dass es in TFA als Gemisch mit vollständiger N(1)- und teilweiser (60%) N(3)-Protonierung, in FSO_3H als vollständig N(1),N(3)-protonierte Spezies vorliegt. Aus der Hochfrequenzverschiebung der Aminogruppen kann eine Bildung von Ammoniumionen (Protonierung der Aminogruppen statt der Ringstickstoffe) ausgeschlossen werden. Das Gleichgewicht zwischen Mono- und Diprotonierung hängt von der Anwesenheit anderer Substituenten ab, wie im Fall des 6-Chlor-Derivates 21 sichtbar wird. Dieses zeigt in TFA weniger Diprotonierung.

Einführung einer dritten Aminogruppe am Pyrimidin vermindert das Protonierungssinkrement auf etwa $\Delta\delta = -70$ ppm. Zwischen der chemischen Verschiebung der Ringstickstoffe in TFA und FSO_3H werden keine jetzt signifikanten Unterschiede beobachtet. Daraus darf geschlossen werden, dass 2,4,6-Triaminopyrimidin in TFA als Dikation vorliegt.

1.2. Substituenteninkremente

1.2.1. Pyridine

Die grossen Substituenteneffekte der Aminogruppen auf die chemischen Verschiebungen des Ringstickstoffs zeigen die starke konjugative Wechselwirkung zwischen Substituent und Ring- π -System. Als Substituent an einem Benzolkern übt die NH_2 -Gruppe ebenfalls einen starken Einfluss auf die Ring-Kohlenstoffatome aus. Wir haben deshalb die chemischen Verschiebungen von aminosubstituierten Benzolen mit unseren ^{15}N -Daten der Pyridine verglichen. Aus der Korrelation der Substituenteneffekte ($\Delta\delta$ -Werte) der Aminopyridine 1 bis 7 mit den Substituenteneffekten in aminosubstituierten Benzolen [72] erhält man eine gute lineare Abhängigkeit (12) (Korrelationskoeffizient: 0.9985 [73]).

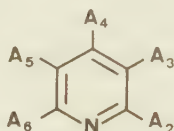
$$\Delta\delta(\text{N}) = 3.73 \cdot \Delta\delta(\text{C}) - 4.62 \quad (12)$$

Die Steigung (3.73) zeigt die, in der ppm Skala, deutlich höhere Empfindlichkeit des Stickstoffs auf Substituenteneffekte. Sie liegt in der Grössenordnung anderer Korrelationen zwischen chemischen Verschiebungen sp^2 -hybridisierter Stickstoffe und entsprechenden ^{13}C -Resonanzen. Obwohl sich diese Steigung in der Frequenzskala um den Faktor $\gamma_{\text{N}}/\gamma_{\text{C}}$ (≈ 0.4) reduziert, bleibt die grössere Empfindlichkeit des Stickstoffs bestehen. Aus der Existenz der Beziehung (12) darf man schliessen, dass die chemische Verschiebung des Stickstoffs in den Aminopyridinen und des Kohlenstoffs in den Aminobenzolen durch die gleichen Faktoren kontrolliert wird. Eine analoge Folgerung wurde von Lichter [64a] bei der Untersuchung der Stickstoffresonanz von Methylpyridinen gezogen.

Wir haben deshalb die Untersuchung der Substituenteneffekte an Pyridinen auf weitere Substituenten ausgedehnt, um zu testen, ob Substituenteninkremente für die Pyridine generell aus den entsprechenden ^{13}C -Werten berechnet werden

können. Die chemischen Verschiebungen von mono-, di- und trisubstituierten Pyridinen sind in Tabelle 6 enthalten. Aus den monosubstituierten Verbindungen 1 bis 4 und 31 bis 55 haben wir anschliessend die Inkremente A_i ermittelt. Sie sind, zusammen mit den aus der Literatur bekannten Daten, in Tabelle 7 aufgeführt. Die Definition der Substituenteneffekte A_i ist in Figur 25 angegeben; der Index i bezieht sich auf die Position des Substituenten. A_2 und A_6 entsprechen einem β -Effekt, A_3 und A_5 einem γ -Effekt während A_4 einem δ -Effekt äquivalent ist.

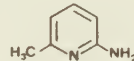
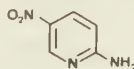
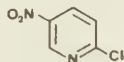
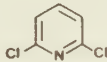
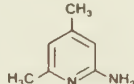
Figur 25



Die A_i -Werte haben wir mit den entsprechenden Inkrementen aus der Benzolreihe [34] verglichen. In diese Korrelation wurden auch die in den Tabellen 4 (Mono- und Diaminopyridine) und 6 aufgeführten mehrfach-substituierten Pyridine einbezogen. Die chemischen Verschiebungen der entsprechenden Kohlenstoffverbindungen haben wir der Literatur entnommen [28][74]. In der Figur 26 sind die differentiellen Verschiebungen ($\Delta\delta$, mit Pyridin bzw. Benzol als Standard) gegeneinander aufgetragen. Aus den insgesamt 58 Wertepaaren haben wir bei der linearen Regressionsanalyse 8 stark abweichende Punkte weggelassen. Die resultierende Beziehung (13), mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.9654, steht in guter Uebereinstimmung mit der Beziehung (12).

$$\Delta\delta(N) = 3.52 \cdot \Delta\delta(C) - 1.87 \quad (13)$$

Tabelle 6. Chemische Verschiebungen^{a)} substituierter
Pyridine in DMSO

Verbindung	N(1)	Verbindung	N(1)
 R:			
<u>31</u> 3-Et	-61.4	<u>56</u> ^{d)} 	-119.3
<u>32</u> 2-CH=CH ₂	-71.0	<u>57</u> ^{e)} 	-112.4
<u>33</u> 4-CH=CH ₂	-65.1	<u>58</u> ^{f)} 	-117.8
<u>34</u> 2-C ₆ H ₅	-71.2	<u>59</u> ^{g)} 	-70.6
<u>35</u> 4-C ₆ H ₅	-67.7	<u>60</u> 	-80.6
<u>36</u> 2-CH ₂ C ₆ H ₅	-64.3	<u>61</u> ^{h)} 	-118.7
<u>37</u> 4-CH ₂ C ₆ H ₅	-69.7		
<u>38</u> ^{b)} 2-CN	-62.2		
<u>39</u> 2-CHO	-60.4		
<u>40</u> 4-CHO	-47.8		
<u>41</u> 2-COCH ₃	-65.7		
<u>42</u> ^{c)} 2-CONH ₂	-73.5		
<u>43</u> ^{c)} 3-CONH ₂	-64.5		
<u>44</u> ^{c)} 4-CONH ₂	-56.4		
<u>45</u> 2-CO ₂ H	-65.4		
<u>46</u> 3-CO ₂ H	-64.4		
<u>47</u> 4-CO ₂ H	-52.0		
<u>48</u> 3-CO ₂ CH ₃	-63.3		
<u>49</u> 3-CO ₂ Et	-61.9		
<u>50</u> 2-Cl	-72.6		
<u>51</u> 3-Cl	-57.8		
<u>52</u> ⁱ⁾ 4-Cl	-67.9		
<u>53</u> 2-Br	-64.3		
<u>54</u> 3-Br	-56.7		
<u>55</u> ⁱ⁾ 4-Br	-67.4		

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH₃NO₂.

b) δ (CN): -126.2 ppm.

c) δ (NH₂): 42: -282.0; 43: -277.1, 44: -275.9 ppm.

d) δ (NH₂): -308.1 ppm.

e) δ (NH₂): -307.4 ppm.

f) δ (NO₂): -11.4; δ (NH₂): -287.6 ppm.

g) δ (NO₂): -14.6 ppm.

- a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH₃NO₂.
- b) δ (CN): -126.2 ppm.
- c) δ (NH₂): 42: -282.0; 43: -277.1, 44: -275.9 ppm.
- d) δ (NH₂): -308.1 ppm.
- e) δ (NH₂): -307.4 ppm.
- f) δ (NO₂): -11.4; δ (NH₂): -287.6 ppm.
- g) δ (NO₂): -14.6 ppm.
- h) δ (NH₂): -308.7 ppm.
- i) Aus dem Hydrochlorid dargestellt.

Tabelle 7. Substituenteninkremente $A_i^a)$ an Pyridinen

Substituent	$A_2^{b)}$	$A_3^{c)}$	A_4
CH ₃	-0.4 ^{d)}	+0.3 ^{d)}	-8.0 ^{d)}
Et	-1.8 ^{d)}	+1.1	-6.6 ^{d)}
i-C ₃ H ₇	-5.1 ^{d)}		-5.9 ^{d)}
t-C ₄ H ₉	-2.5 ^{d)}		-5.8 ^{d)}
CH ₂ =CH	-8.0		-2.1
C ₆ H ₅	-8.2		-4.7
C ₆ H ₅ CH ₂	-1.3		-6.7
CN	+0.8/-0.9 ^{d)}	-0.8 ^{d)}	+10.6 ^{d)}
CHO	+2.6	-0.3	+15.2
COCH ₃	-2.7		+11.7 ^{d)}
CONH ₂	-10.5	-1.5	+7.6
CO ₂ H	-2.4	-1.4	+11.0
CO ₂ CH ₃		-0.3	
CO ₂ C ₂ H ₅	+11.8 ^{d)}	+1.1	-4.6 ^{d)}
NH ₂	-50.8/-51.5 ^{e)}	-0.9 / +9.9 ^{e)}	-40.7/-45.8 ^{e)}
NO ₂		+2.0 ^{f)} / -4.0 ^{g)}	
CH ₃ O	-49.7/-49.2 ^{d)}	+5.3	-23.1 ^{d)}
F	-41.6 ^{d)}		-17.9 ^{d) h)}
Cl	-9.6	+5.2	-4.9
Br	-1.3	+6.3	-4.4

a) In ppm. Definition siehe Text.

b) $A_2 = A_6$.

c) $A_3 = A_5$.

d) Reine Flüssigkeit. ¹⁵N-Daten aus Ref.[11a].

e) In DMSO. Aus Ref.[11a].

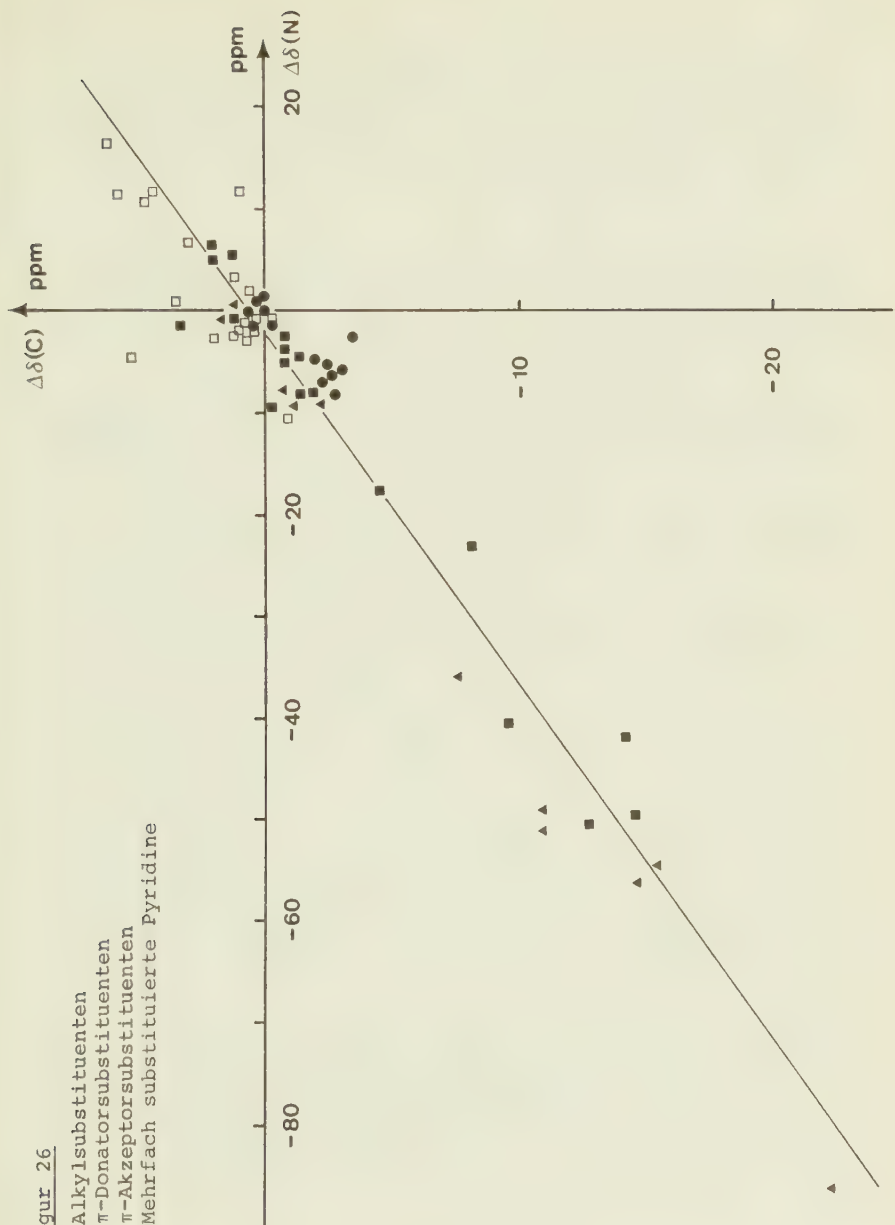
f) Berechnet aus 59.

g) Berechnet aus 58.

h) Dieser Wert passt unserer Meinung nach besser zu einem A_4 -Inkrement, statt wie in der Literatur angegeben, zu einem A_3 -Inkrement.

Figur 26

- Alkylsubstituenten
- π -Donatorsubstituenten
- π -Akzeptorsubstituenten
- ▲ Mehrfach substituierte Pyridine



Für den grossen Bereich der chemischen Verschiebung des Stickstoffs sind offensichtlich die gleichen elektronischen Faktoren massgebend wie für den Kohlenstoff in den Benzolen. Gewisse Eigenheiten des Stickstoff-Atoms müssen aber berücksichtigt werden.

Alkylsubstituenten zeichnen sich in beiden Serien (Benzole und Pyridine) durch einen kleinen β - und einen grossen δ -Effekt aus. Der Substituenteneinfluss der Methylgruppe kann nach Lichter [64a] in einen induktiven, über das σ -Gerüst wirkenden und einen konjugativen, über das π -System wirkenden Effekt aufgeschlüsselt werden. Der induktive Effekt nimmt mit der Zahl der Bindungen zwischen Substituent und Detektionszentrum weit schneller ab, als der konjugative Effekt. Als Substituent in 2-Position übt die Methylgruppe somit einen $\beta(\sigma)$ - und einen $\beta(\pi)$ -Effekt aus. Beide sind einander entgegengerichtet und in diesem Fall betragsmässig fast gleich gross. Als Substituent in 4-Position ist praktisch nur noch der konjugative (mesomere) Einfluss wirksam. Durch die erhöhte π -Elektronendichte [64a] erfolgt eine Beschirmung des Ringstickstoffs. Quantenchemische Berechnungen zeigen [17][64a][66][75a], dass die Verschiebung des N-Atoms durch Substituenten in 2- und 3-Position hauptsächlich über die totale Ladungsdichte, durch Substituenten in 4-Position über die π -Ladungsdichte beeinflusst wird. Dies steht im Einklang mit der Bedeutung des induktiven Anteils am gesamten Substituenteneinfluss von β - und γ -Substituenten.

π -Donatorsubstituenten wie Phenyl, Vinyl, NH_2 , CH_3O und Halogen erhöhen die π -Ladungsdichte auf dem N-Atom, wenn sie an C(2,6) oder C(4) gebunden sind. Ihre Inkremente sind grösser als man nach der Beziehung (13) erwarten müsste. Dies ist auf die grössere Elektronegativität des Stick-

stoffs zurückzuführen, welche das Donatorvermögen dieser Substituenten, verglichen mit dem Kohlenstoff in der Benzolserie, erhöht. Die Korrelation (12), die nur π -Donatorsubstituenten (NH_2 -Gruppen) enthält, liefert tatsächlich eine grössere Steigung (3.73 verglichen mit 3.52).

π -Akzeptorsubstituenten wie CN, CHO, COR, CONH_2 , COOH und COOR üben als δ -Substituenten einen entschirmenden Einfluss aus. Der Betrag des entsprechenden Inkrements A_1 ist bis zu 30 % kleiner als man aus der Beziehung (13) erwarten könnte. Die Akzeptorfähigkeit des Substituenten muss in der Pyridinreihe mit der grösseren Elektronegativität des Stickstoffs konkurrieren, diese wirkt dem Substituenteneffekt entgegen. Die β -Effekte von COCH_3 , CONH_2 und COOH sind überraschenderweise negativ und weichen beträchtlich von der Beziehung (13) ab. Die beobachteten Inkremente (-2.7, -10.5 bzw. -2.4 ppm) entsprechen einer stärkeren Verschiebung nach tieferen Frequenzen als die berechneten (-0.8, -5.4 bzw. +4.5 ppm) vermuten lassen. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass bereits der β -Effekt von CONH_2 in der ^{13}C -Resonanz der Benzole in eine unerwartete Richtung zeigt (-1.0 ppm). Der β -Effekt von COCH_3 in der Benzolserie ist, verglichen mit demjenigen der Carboxylgruppe, sehr klein (+0.2 bzw. +1.8 ppm). Möglicherweise verringern sterische Wechselwirkungen zwischen dem ortho-Proton und der CONH_2 - bzw. COCH_3 -Gruppe deren Akzeptorvermögen. Ähnliche Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar des Pyridins und diesen ortho-Substituenten sind vermutlich Ursache der starken Tieffrequenzverschiebung. Im Gegensatz zu diesen π -Akzeptorsubstituenten steht die CHO-Gruppe, deren beobachtetes und berechnetes A_2 -Inkrement (+2.6 bzw. +2.0 ppm) gut übereinstimmen.

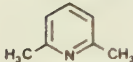
Die chemische Verschiebung mehrfach substituierter Pyridine kann, analog der chemischen Verschiebung mehrfach substituierter Benzole, auf additivem Weg mit den Inkrementen A_i ermittelt werden (14).

$$\delta(N) = \delta(\text{Pyridin}) + \sum_i A_i \quad (14)$$

Grössere Abweichungen zwischen berechneter und experimenteller chemischer Verschiebung sind dann zu erwarten, wenn durch sterische (ortho-Disubstitution) oder elektronische Wechselwirkungen der Substituenten untereinander deren Inkremente verändert werden. Generell ist eine Abnahme der Substituenteninkremente mit zunehmender Zahl von Ringsubstituenten zu erwarten. Ein weiterer wesentlicher Punkt ist die Wahl des Lösungsmittels. Substituenteneffekte einzelner Gruppen (z.B. CN, CHO, COR, NH_2 , CH_3O) können durch Wechselwirkungen mit dem Solvens verändert werden (vgl. Kapitel II.2.). Für 4-Methoxypyridin und 4-Acetylpyridin berechnen sich nach (14) die chemischen Verschiebungen in Methanol zu -96.0 bzw. -61.2 ppm, beobachtet werden Verschiebungen von -97.1 und -58.1 ppm [64b].

In Tabelle 8 sind die experimentellen chemischen Verschiebungen einiger di- und trisubstituierter Pyridine zusammen mit den berechneten Werten aufgeführt. Bei den meisten Verbindungen sind die Abweichungen zwischen experimentellen und berechneten Daten kleiner als 3 ppm. Dies ist erstaunlich wenig, erstrecken sich die chemischen Verschiebungen doch über einen Bereich von ca. 85 ppm. Die grössten Differenzen werden beim Vergleich der Daten von 2,6-Diamino- (6) und 2,6-Difluoropyridin festgestellt. Offensichtlich sind die A_2 - bzw. A_6 -Inkremente von starken π -Donatorsubstituenten bei 2,6-Disubstitution um 10 bis 15 % zu gross.

Tabelle 8. Vergleich experimentell ermittelter und berechneter chemischer Verschiebungen^{a)} mehrfach substituierter Pyridine

Verbindung	$\delta(N(1))$ ber.	$\delta(N(1))$ exp.
Disubstituierte Pyridine		
	-63.1	-63.1 ^{b)}
	-71.4	-71.8 ^{b)}
	-63.8	-63.2 ^{b)}
<u>56</u>	-121.8	-119.3
<u>57</u>	-114.2	-112.4
<u>5</u>	-114.7	-114.5
<u>6</u>	-164.6	-149.0
<u>7</u>	-104.6	-99.3
	-146.2	-135.1 ^{b)}
Trisubstituierte Pyridine		
<u>60</u>	-82.2	-80.6
	-71.8	-72.1 ^{b)}
<u>61</u>	-122.2	-118.7

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH_3NO_2 .

b) Aus Ref. [11a].

1.2.2. Pyrimidine

Die chemische Verschiebung aminosubstituierter Pyrimidine kann mit der chemischen Verschiebung des entsprechenden Kohlenstoffs in aminosubstituierten Pyridinen linear korreliert werden. Aus den Daten der Ringstickstoffe der Verbindungen 9, 10, 15, 17 und 24 wird die Beziehung (15) (Korrelationskoeffizient 0.9904 [73]) erhalten.

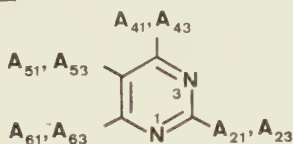
$$\Delta\delta(\text{N}) = 2.78 \cdot \Delta\delta(\text{C}) - 3.38 \quad (15)$$

Die Bedeutung dieser Korrelation liegt vor allem darin, dass die richtige Zuordnung der N-Resonanzen mit Hilfe des ^{13}C -Spektrums der entsprechenden Pyridine bestätigt werden kann. Die Untersuchung der Substituenteneffekte an Pyrimidinen, von denen nur die ^{14}N -Daten C(2)-substituierter Derivate bekannt sind [66], wurde von uns daher auf weitere Substituenten und Substitutionsmuster ausgedehnt. Die chemischen Verschiebungen sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Die Bestimmung der Substituenteninkremente gestaltete sich schwieriger als im Fall der Pyridine, da nur sehr wenig monosubstituierte Verbindungen zur Verfügung standen. Die Inkremente für die meisten Substituenten haben wir aus disubstituierten Pyrimidinen auf rechnerischem Weg ermittelt, da sich im Verlaufe der Untersuchung an den Aminopyrimidinen gezeigt hat, dass die Inkremente recht gut additiv sind. Die übrigen Werte (für C_6H_5 an C(2); Benzyl, CN, COOEt und NH_2 an C(5)) mussten aus trisubstituierten Pyrimidinen berechnet werden. In Tabelle 10 sind die Inkremente A_{ik} , zusammen mit den ^{14}N -Daten aus der Literatur, aufgeführt. Zu jedem Inkrement ist die Anzahl Messwerte und die Standardabweichung s angegeben. Die Anzahl Messwerte ist gleich der Zahl nicht äquivalenter Stickstoffatome, deren chemische Verschiebung durch den betreffenden

Substituenten bzw. sein Inkrement beeinflusst werden. Die Definition der Inkremente A_{ik} ist in Figur 27 angegeben; die Indices i und k beziehen sich auf die Position des Substituenten am Ring bzw. auf das betrachtete Stickstoffatom.

Figur 27



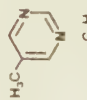
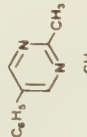
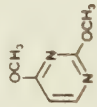
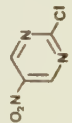
Ein Substituent an C(4) übt auf die Ringstickstoffe N(3) einen β -Effekt und auf N(1) einen δ -Effekt (mit den Inkrementen A_{43} respektive $A_{41'}$) aus.

Die Korrelation der chemischen Verschiebungen von Pyrimidin-N-Atomen mit der chemischen Verschiebung entsprechender C-Atome in Pyridinen ergibt eine gute lineare Abhängigkeit (16) Korrelationskoeffizient : 0.9789).

$$\Delta\delta(N) = 2.89 \cdot \Delta\delta(C) - 0.49 \quad (16)$$

In Figur 28 sind die differentiellen chemischen Verschiebungen (mit Pyrimidin bzw. Pyridin als Standard) gegeneinander aufgetragen. In dieser Darstellung sind auch die $A_{21'}$ -Werte von CN, F, Br (^{14}N -Daten), CH_3 und CH_3O , sowie A_{41} von CH_3O , Cl und A_{51} von CN enthalten. Die A_{ik} -Werte entsprächen den $\Delta\delta(N)$ der betreffenden monosubstituierten Pyrimidine. In der linearen Regression wurde, neben den ^{14}N -Daten, die chemische Verschiebung von N(1) in 24 nicht berücksichtigt.

Tabelle 9. Chemische Verschiebungen^{a)} substituierter Pyrimidine in DMSO

Verbindung	N(1)	N(3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	CN(5)	NO ₂ (5)
$\underline{62}$ 	-93.1	-84.7				
$\underline{63}$ 	-85.9	-85.9				
$\underline{64}$ 	-89.2	-94.5				
$\underline{65}$ 	-87.5	-87.5				
$\underline{66}$ 	-138.2	-130.3	-299.5			
$\underline{67}$ 	-150.0	-160.9				
$\underline{68}$ 	-91.3	-91.3				-17.6

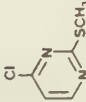
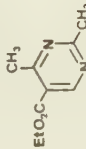
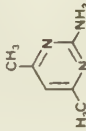
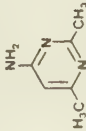
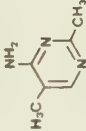
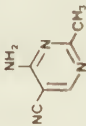
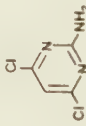
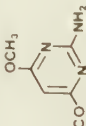
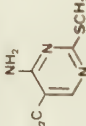
Verbindung	N(1)	N(3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	CN(5)	NO ₂ (5)
69 	-92.6	-94.5				
70 	-93.7	-93.7				
71 	-100.5	-102.4				
72 	-94.5	-85.4				
73 	-138.0	-138.0	-300.4			
74 	-121.0	-139.2		-299.0		
75^{b)} 	-121.3	-134.0		-299.6		

Tabelle 9. (Fortsetzung)

Verbindung	N(1)	N(3)	NH ₂ (2)	NH ₂ (4)	CN(5)	NO ₂ (5)
NC  <u>76</u>	-108.9	-120.2		-288.3	-134.2	
 <u>77</u>	-108.8	-121.7		-288.3	-134.7	
 <u>78</u>	-141.5	-141.5	-292.0			
 <u>79</u>	-180.2	-180.2	-296.4			
 <u>80</u>	-128.8	-142.0		-289.4		

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH_3NO_2 .

b) Aus dem Hydrochlorid dargestellt.

Tabelle 10. Substituenteninkremente A_{ik}^a an Pyrimidinen

Substituent	$A_{21}^{b) c)}$	$A_{21}^{c)}$	$A_{41}^{d)}$	$A_{43}^{e)}$	$A_{51}^{f)}$
CH_3		-0.2 ^{g)}	-8.3 (2/0)	-0.2 (2/0.4)	-1.1 (1/-)
C_6H_5		-7.8 (2/1.2)	-4.4 (1/-)	-9.7 (1/-)	-2.7 (1/-)
$C_6H_5CH_2$					-1.4 (6/1.5)
CN	+19				+9.8 (4/1.7)
CO_2Et	+13				+0.1 (2/2.0)
NH_2	-49	-45.0 (5/0.5)	-35.1 (2/0.7)	-44.0 (2/0.7)	-3.3 (1/-)
NO_2					-3.1 (1/-)
CH_3O	-41	-38.1 (1/-)	-27.6 (1/-)	-38.1 (1/-)	
F	-47				
CH_3S	-15	-12.0 (1/-)			
SO_2CH_3	-15				
Cl	-6	-4.4 (3/0.9)	-3.7 (2/1.1)	-5.6 (2/1.0)	
Br	0				
I	+17				

a) In ppm. Definition siehe Text. In Klammern ist die Anzahl Messwerte (1. Zahl) und die Standardabweichung s (2. Zahl) angegeben.

b) ^{14}N -Daten aus Ref. [66], ± 4 ppm.

c) $A_{21} = A_{23}$.

d) $A_{41} = A_{63}$.

e) $A_{43} = A_{61}$.

f) $A_{51} = A_{53}$.

g) Inkrement abgeschätzt.

Vergleicht man die Substituenteninkremente der Pyrimidin- und Pyridinserie miteinander, stellt man fest, dass die A_{ik} -Werte ganz allgemein nur wenig kleiner sind als die entsprechenden A_j -Werte. Dies wird durch das doppelt so hohe Akzeptorvermögen der beiden Pyrimidin-Stickstoffe [76] bewirkt.

Alkylsubstituenten bewirken aus allen Ringpositionen eine Beschirmung der Ring-N-Atome. β - und γ -Effekte sind, wie in der Pyridinserie, verglichen mit den δ -Effekten relativ klein.

Die Beträge der π -Donatorsubstituenten für einen einzelnen Ringstickstoff sind zwischen 10 und 15 % kleiner als für einen Pyridinstickstoff. Die A_{21} -Werte aus ^{14}N -Daten stimmen mit unseren Messwerten recht gut überein, besonders wenn man die grössere Linienbreite der ^{14}N -Resonanzen berücksichtigt. Im weiteren wird damit unsere Ableitung der Inkremente aus disubstituierten Verbindungen gerechtfertigt.

Ueber die Effekte von π -Akzeptorsubstituenten ist wenig Datenmaterial verfügbar. Hinsichtlich des Inkrements A_{21} sind sowohl Hoch- wie auch Tieffrequenzverschiebungen bekannt (^{14}N -Daten).

Eine Korrelation der ^{14}N -Resonanzpositionen mit π -Ladungsdichten auf den N-Atomen ergab eine befriedigende lineare Korrelation [66]. Man kann daher vermuten, dass die chemischen Verschiebungen der Ringstickstoffe in den Pyrimidinen ähnlichen Regeln gehorchen, wie die der Pyridine. Alkylsubstituenten beeinflussen als β - und γ -Substituenten die gesamte Ladung auf dem N-Atom, als δ -Substituenten erhöhen sie, wie auch die π -Donatorsubstituenten, die π -Ladungsdichte, während diese durch π -Akzeptorsubstituenten vermindert wird.

Tabelle 11. Vergleich experimentell ermittelter und berechneter chemischer Verschiebungen^{a)} mehrfach substituierter Pyrimidine

Verbindung	$\delta(N(1))$ ber.	$\delta(N(1))$ exp.	$\delta(N(3))$ ber.	$\delta(N(3))$ exp.
Disubstituierte Pyrimidine				
<u>17</u>	-164.9	-164.5	-173.8	-173.4
<u>22</u>	-163.9	-149.4	-163.9	-149.4
<u>24</u>	-123.2	-132.6	-132.1	-133.5
<u>66</u>	-138.1	-138.2	-130.0	-130.3
<u>70</u>	-94.1	-93.7	-94.1	-93.7
Trisubstituierte Pyrimidine				
<u>18</u>	-166.3	-163.0	-175.2	-174.4
<u>21</u>	-168.6	-166.1	-179.4	-178.7
<u>25</u>	-209.9	-189.5	-209.9	-189.5
<u>72</u>	-93.2	-94.5	-85.1	-85.4
<u>73</u>	-138.3	-138.0	-138.3	-138.0
<u>74</u>	-120.3	-121.0	-137.3	-139.2
<u>75</u>	-121.2	-121.3	-130.1	-134.0
<u>78</u>	-139.1	-141.5	-139.1	-141.5
<u>79</u>	-195.5	-180.2	-195.5	-180.2
<u>80</u>	-131.8	-128.2	-140.7	-142.0

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH_3NO_2 .

Die chemische Verschiebung der Ringstickstoffe substituierter Pyrimidine kann mit Hilfe der Inkremente A_{ik} auf additivem Weg ermittelt werden (17).

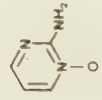
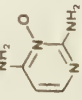
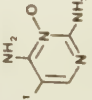
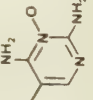
$$\delta(N(k)) = \delta(\text{Pyrimidin}) + \sum_i A_{ik} \quad (17)$$

Dabei gelten natürlich die gleichen Einschränkungen und Voraussetzungen wie sie im Kapitel II.1.2.1. erwähnt sind. In Tabelle 11 sind die berechneten und experimentellen chemischen Verschiebungen einiger di- und trisubstituierter Pyrimidine zusammengestellt. Die Abweichungen zwischen den beiden Datensets sind in allen Fällen wesentlich kleiner als die Differenzen der chemischen Verschiebungen von N(1) und N(3). Die Substituenteneffekte sind daher ein wertvolles Hilfsmittel zur richtigen Zuordnung von Resonanzlinien. Wie in der Pyridinserie müssten die Inkremente starker π -Donatoren bei Mehrfachsubstitution verringert werden. Dies zeigt sich deutlich bei den Aminopyrimidinen 22 und 25, sowie dem 2-Amino-4,6-dimethoxypyrimidin (79), bei denen die Differenzen zwischen experimentellen und berechneten Werten bis zu 20 ppm betragen.

1.3. Heterocyclische N-Oxide

Die chemischen Verschiebungen einiger Heteroaromaten und der entsprechenden Mono-N-oxide sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Verschiebungseffekte nach Mono-N-oxidation von Pyridazin (81), Pyrimidin (9), Pyrazin (88) sowie Pyridin [64a][69] sind in der folgenden Figur 29 schematisch dargestellt. In diesen Stammverbindungen führt (mit Ausnahme des Pyrimidins (9) und des Chinazolins (93)) die N-Oxidation zu einer Hochfeldverschiebung beider Ringstickstoffe. Daraus resultiert ein Zuordnungsproblem der ^{15}N -Resonanzen. Als erstes Hilfsmittel zur richtigen Zuordnung können die ^{14}N -Resonanzen der oxidierten Stickstoff-

Tabelle 12. Chemische Verschiebungen^{a)} von Diazinen und Mono-N-oxiden

Verbindung	N(1)	N(2)	N(3)	N(4)	NH ₂	Solvens
81 	+20.3	+20.3				DMSO
82 	-55.1 -54.7	-33.6 -32.8				DMSO CHCl ₃
9 	-84.8		-84.8			DMSO
83 	-90.0 -89.9		-80.3 -79.5			DMSO CHCl ₃
84 	-134.0 -231.5		-130.1 -146.3		-304.8 -305.5	DMSO H ₂ O
85 	-166.8		-167.8		-306.2; -307.4	DMSO
86^{b)} 	-164.9		-168.8		-308.6; -309.5	DMSO
87 	-164.9		-169.2		-308.1; -311.1	DMSO

Verbindung	N (1)	N (2)	N (3)	N (4)	NH ₂	Solvens
<u>88</u> 	-46.3			-46.3		DMSO
<u>89</u> 	-75.7 -75.2			-70.4 -69.1		DMSO CHCl ₃
<u>90</u> 	+44.6 ^{c)}	+41.3 ^{c)}				DMSO
<u>91</u> 		-10.3	-10.3			DMSO
<u>92</u> 		-68.9	-52.2			DMSO
<u>93</u> 	-85.5 ^{c)}		-96.9 ^{c)}			DMSO
<u>94</u> 	-89.5		-89.5			DMSO

Tabelle 12. (Fortsetzung)

Verbindung	N(1)	N(2)	N(3)	N(4)	NH ₂	Solvens
<u>95</u>	-49.8			-49.8		DMSO
<u>96</u>	-80.7 ^{d)}			-76.8 ^{d)}		DMSO

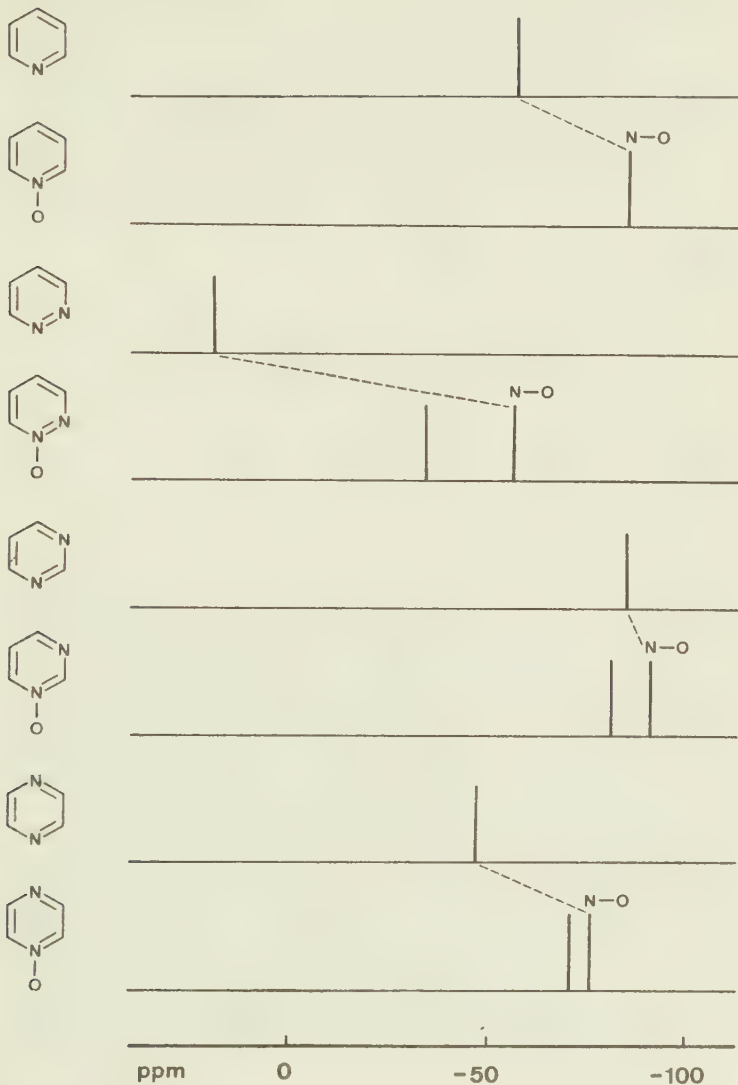
a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH₃NO₂.

b) Siehe Fussnote^{b)} in Tabelle 5.

c) Zuordnung siehe Text.

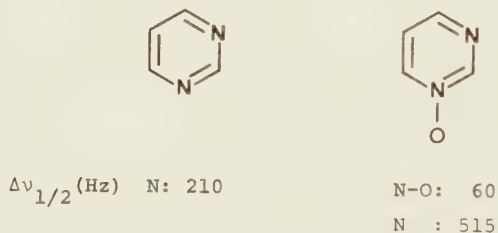
d) Zuordnung willkürlich.

Figur 29



atome herangezogen werden. In der ^{14}N -NMR-Spektroskopie existiert dieses Zuordnungsproblem nicht [75], da durch den stark reduzierten elektrischen Feldgradienten am oxidierten N-Atom die Linienbreite stark verringert ist, während die des nicht-oxidierten Stickstoffs ihren ursprünglichen Wert behält. Die Halbwertsbreiten $\Delta\nu_{1/2}$ der ^{14}N -Resonanzen in Pyrimidin (9) und Pyrimidin-N-oxid (83) sind in Figur 30 dargestellt [11c][75a].

Figur 30



Ein Vergleich unserer Daten mit den ^{14}N Daten ergibt eine gute Uebereinstimmung (± 4 ppm) für die oxidierten Stickstoffatome, während die chemischen Verschiebungen, die von Stefaniak [75a] für die nicht-oxidierten Stickstoffatome berichtet wurden, mit unseren Werten nicht übereinstimmen. Die gute Uebereinstimmung zwischen ^{14}N - und ^{15}N -Daten ist ebenso ersichtlich, wenn die lineare Korrelation [75a] zwischen chemischer Verschiebung des Stickstoffs in der nicht-oxidierten Verbindung und seiner Verschiebung im N-Oxid betrachtet wird. Die lineare Regression, die aus den ^{14}N -Daten abgeleitet wurde ($\delta(\text{N-O}) = 0.3117 \cdot \delta(\text{N}) - 62.00$) sollte auch für die ^{15}N -Daten gelten. Tatsächlich lassen sich die Werte der Mono-N-oxide so gruppieren, dass diese Beziehung bestätigt wird. Aus den Verbindungen 82, 83, 89,

92 und 96 führt unsere Zuordnung (die mit Hilfe der ^{14}N -Daten erreicht worden ist) zur Beziehung (18) (Korrelationskoeffizient 0.9764), die in guter Uebereinstimmung mit der Gleichung aus der ^{14}N -Resonanz steht. Die chemischen Verschiebungen der nicht-oxidierten Stickstoffe ($\delta(\text{N},\text{N-Oxid})$) in den Mono-N-oxiden können in analoger Weise aus der chemischen Verschiebung des entsprechenden Stickstoffs der freien Base berechnet werden (Beziehung (19), Korrelationskoeffizient 0.9316).

$$\delta(\text{N-O}) = 0.321 \cdot \delta(\text{N}) - 63.09 \quad (18)$$

$$\delta(\text{N},\text{N-Oxid}) = 0.465 \cdot \delta(\text{N}) - 46.98 \quad (19)$$

Als unabhängiges Zuordnungskriterium können die lanthanid-induzierten chemischen Verschiebungen für den oxidierten und den nicht-oxidierten Stickstoff verwendet werden (siehe Kap.II.1.4.), welche in Uebereinstimmung mit der Zuordnung der Resonanzen in Tabelle 12 stehen.

Die schlechte Uebereinstimmung der ^{14}N - und ^{15}N -Daten für die nicht-oxidierten Stickstoffe ist sicher auf die grosse Linienbreite im ^{14}N -Spektrum zurückzuführen.

Für eine Abschätzung der chemischen Verschiebungen der Ringstickstoffe im 2,4-Diaminopyrimidin-1-oxid und in den 5-alkyl-substituierten Derivaten, alles Verbindungen mit zu geringer Löslichkeit um ein ^{15}N -NMR-Spektrum zu erhalten, kann man die Substituenteninkremente der Aminogruppen aus den Verbindungen 83, 84 und 85 berechnen. Der β -Effekt einer NH_2 -Gruppe an C(2) beträgt für beide Stickstoffe -47 ± 3 ppm. Einführung einer zweiten Aminogruppe, wie in 85, resultiert in einem verminderten β -Effekt auf das N-Oxid N-Atom (-34 ppm) und einem δ -Effekt von -37 ppm auf den nicht-oxidierten Stickstoff. Die Substituenteninkremente der Aminogruppen in den N-Oxiden gleichen denjenigen in

den freien Basen. Benzyl- und Methoxymethylsubstituenten an C(5) haben erwartungsgemäss nur einen kleinen Einfluss auf die chemische Verschiebung der Ringstickstoffatome. Für das 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-1-oxid, einen der beiden TMP-Metaboliten, kann man die folgenden chemischen Verschiebungen für die beiden Ringstickstoffatome erwarten: N(1) ca. -160 ppm, N(3) ca. -175 ppm.

Neben den monocyclischen Mono-N-oxiden haben wir auch die chemischen Verschiebungen der bicyclischen Heteroaromaten 90, 91, 93 und 95 sowie ihrer Mono-N-oxide 92, 94 und 96 bestimmt. Zuordnungsprobleme ergeben sich für die unsymmetrischen Moleküle Cinnolin (90), Chinazolin (93) und für die N-Oxide mit einer geringen Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Ringstickstoffatome (wie in 96). Die Zuordnung für Phthalazin-1-oxid (92) wird durch die ^{14}N -Verschiebung der gleichen Verbindung gestützt [75a]. Die Abschirmungskonstanten von Cinnolin und Chinazolin wurden mittels der CNDO-Methode berechnet [12e]. Das Resultat ergab bei beiden Verbindungen eine stärkere Entschirmung von N(1) gegenüber N(2) bzw. N(3). Unsere Zuordnung basiert auf dieser Berechnung, ist aber nicht durch experimentelle Beweise gesichert.

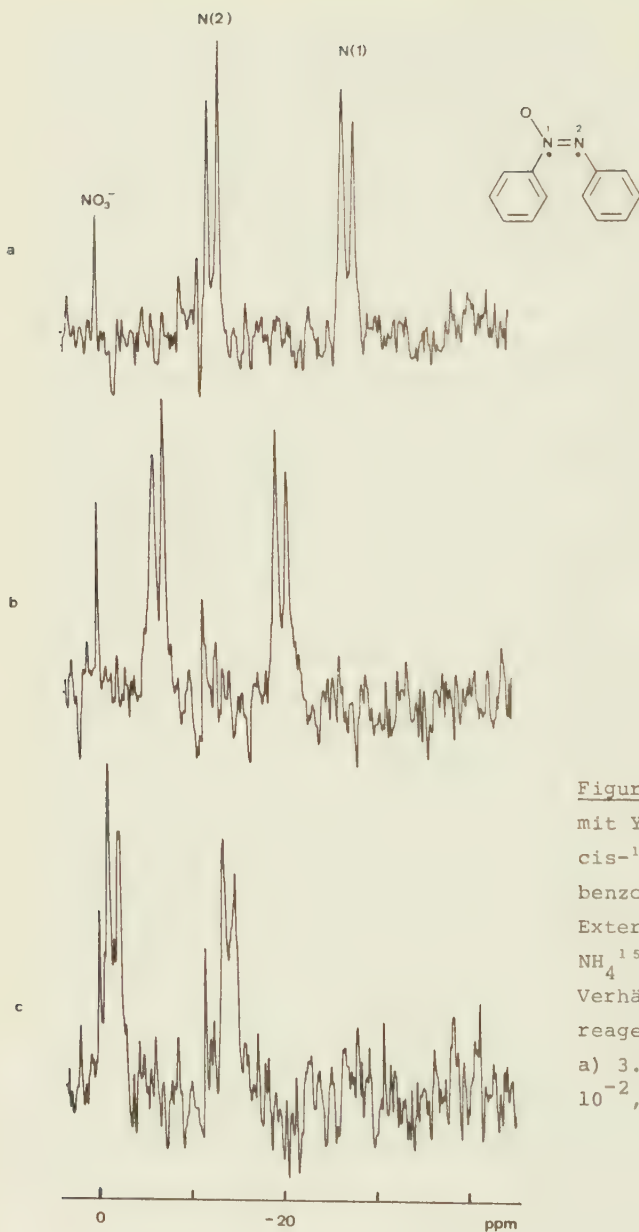
Mit den Beziehungen (18) und (19) lassen sich die chemischen Verschiebungen von N(1) und N(3) des unbekannten Chinazolin-1-oxids abschätzen. Man erhält für N(1) -90.5 ppm und für N(3) -92.0 ppm.

1.4. Anwendung von Shiftreagentien

Die ^{15}N -Daten einiger heteroaromatischer N-Oxide verlangen eine unabhängige Methode, um eine zuverlässige Zuordnung der Resonanzen treffen zu können. Wir haben daher die Möglichkeit getestet, ob mit paramagnetischen Shift-

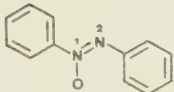
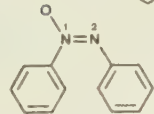
reagentien eine selektive Komplexierung am Diazin-Oxid System möglich wäre. Diese strukturelle Einheit enthält zwei nukleophile Zentren, die zur Komplexierung mit dem Metall fähig sind. Vorgängige Studien der ^{14}N -Resonanz von Pyridin mit einer Reihe von Lanthanidionen [77a,b] sowie aliphatischen und alicyclischen Aminen [77b,c] haben gezeigt, dass bei direkter Komplexierung des Stickstoffs induzierte (auf ein molares Verhältnis von 1:1 von Shiftreagens und Substrat extrapolierte) Verschiebungen bis zu einigen Tausend ppm beobachtet werden können. Für das N-Oxid-System kann die Komplexierung am nukleophilen Sauerstoff erwartet werden. Die Vergrösserung des Abstandes zwischen Metallatom und Stickstoff reduziert nach Gleichung (4) (Kap.I.3.1.3.) die induzierte Verschiebung. Als Modellverbindungen haben wir die beiden Stereoisomeren des Azoxybenzols gewählt. Das verwendete Shiftreagens war $\text{Yb}(\text{fod})_3$, da von diesem bekannt ist, dass der Kontaktanteil auf die induzierte Verschiebung von allen Lanthanidreagentien am kleinsten ist [78]. Das ^{15}N -NMR.Spektrum von $\text{cis-}^{15}\text{N}(1), ^{15}\text{N}(2)$ -Azoxybenzol mit variabler Konzentration von Shiftreagens ist in Figur 31 abgebildet.

Die LIS-Resultate sind in Tabelle 13a zusammengefasst. Sie sind im Einklang mit einer bevorzugten Komplexierung am Sauerstoffatom. Eine Komplexierung am Stickstoff müsste grössere Effekte zeigen, wie aus den ^{14}N -Daten von Pyridin mit $\text{Yb}(\text{dpm})_3$ und $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ bekannt ist ($\text{Yb}(\text{dpm})_3$: +425 ppm, $\text{Eu}(\text{dpm})_3$: -1500 ppm). Zusammen mit den Shifteffekten haben wir im Falle des $\text{trans-}^{15}\text{N}(1), ^{15}\text{N}(2)$ -Azoxybenzols auch das Quenching des $^{15}\text{N}\{-^1\text{H}\}$ -NOE untersucht. Mit $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ zeigte das N-Oxid-N-Atom, neben der grösseren induzierten Verschiebung, auch eine stärkere kompetitive Elektron-Kern-Relaxation und somit eine stärkere Unterdrückung des NOE. Die Resultate sind in Tabelle 13b zusammengefasst.



Figur 31. LIS - Studie
mit Yb(fod)₃ an 56.3 mg
cis-¹⁵N(1), ¹⁵N(2)-Azoxy-
benzol in 1.5 ml CDCl₃, 0°.
Externer Standard:
NH₄ ¹⁵NO₃ / H₂O. Molare
Verhältnisse von Shift-
reagens zu Substrat:
a) 3.78·10⁻², b) 7.97·
10⁻², c) 11.54·10⁻².

Tabelle 13a. Yb(fod)₃-induzierte ¹⁵N-Verschiebungen
Δδ(ppm) einiger N-Oxide^{a)}

Verbindung	N(1)	N(2)	N(3)	N(4)
<u>82</u>	+119.3	+86.0		
<u>83</u>	+31.6		-4.7	
<u>89</u>	+85.6			+76.2
<u>97</u> ^{b)} 	+44.5	+28.5		
<u>98</u> ^{b) c)} 	+183.5	+154.5		

a) Δδ-Werte (in CHCl₃), auf ein 1:1 molares Verhältnis von Shiftreagens und Substrat extrapoliert. Positives Vorzeichen bedeutet Hochfrequenzverschiebung.

b) Doppelt ¹⁵N (95%) markiert.

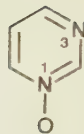
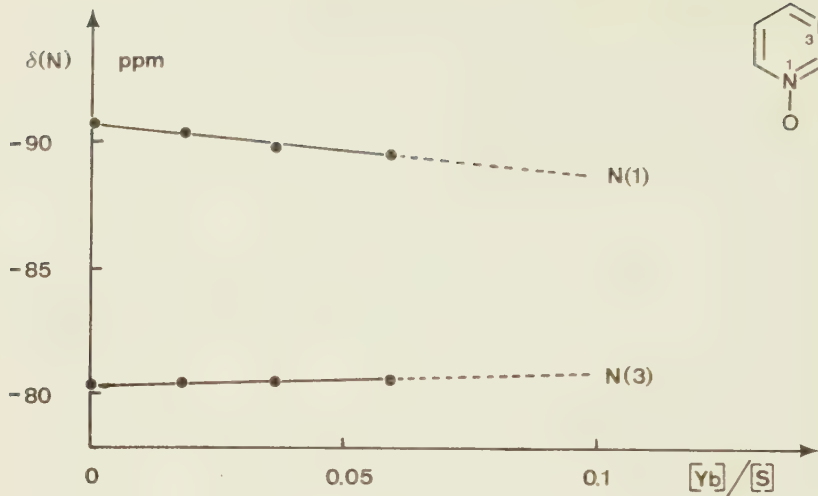
c) Bei 0°.

Im weiteren kann die bevorzugte Sauerstoff-Komplexierung durch das Shiftreagens mit einer LIS-¹H-Studie von p,p'-disubstituiertem Azoxybenzol bestätigt werden [79].

Der auffallendste Unterschied in den LIS-Resultaten für die beiden N-Resonanzen in den untersuchten Heteroaromaten wird beim Pyrimidin-N-oxid (83) festgestellt (siehe Fig. 32.). Die Zuordnung der Signale ergibt folgendes Bild:

$$\delta(N(1)) = -89.9 \text{ ppm (LIS: } +31.6 \text{ ppm)}, \delta(N(3)) = -79.5 \text{ ppm}$$

Figur 32a LIS - Studie



Figur 32b LIS - Studie

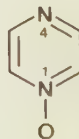
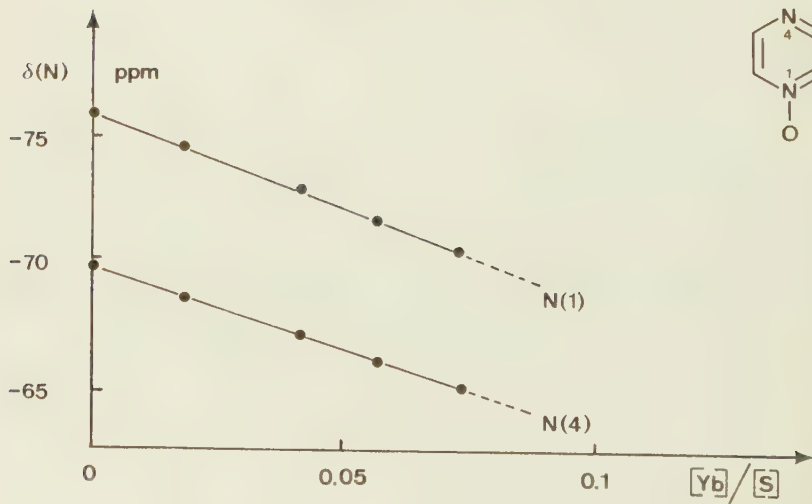


Tabelle 13b. Effekt von Eu(dpm)_3 auf den NOE von
trans-Azoxybenzol

$[\text{Eu}] / [\text{S}]$ ^{a)}	$\eta(\text{N}(1))$	$\eta(\text{N}(2))$
0	-1.0	-1.0
$2.10 \cdot 10^{-2}$	-0.63	-1.0
$6.06 \cdot 10^{-2}$	-0.51	-0.89
$9.89 \cdot 10^{-2}$	-0.25	-0.72
$13.29 \cdot 10^{-2}$	-0.26	-0.75
LIS (1:1 Komplex) ^{b)}	+11.8 ppm	+7.2 ppm

a) Verhältnis Shiftreagens zu Substrat.

b) Extrapoliert.

(LIS: -4.7 ppm). Für den nicht-oxidierten Stickstoff N(3) muss wegen der Abstandsabhängigkeit von $\Delta H_1/H_O$ ein kleinerer Wert als für N(1) erwartet werden (Beziehung (4)). Das umgekehrte Vorzeichen des LIS-Wertes kommt wegen der Winkelabhängigkeit des Pseudokontaktanteils $\Delta H_1/H_O$ zustande. Im Pyridazin-N-oxid (82) wie auch im cis-Azoxybenzol (98), bei denen das Shiftreagens sich nahe bei N(2) befindet, findet man grosse LIS-Werte für beide Stickstoffe. Beim Pyrazin-N-oxid (89) beobachtet man unerwarteterweise grosse LIS-Effekte für beide N-Atome (N(1): +85.6 ppm, N(4): +76.2 ppm). Eine Erklärung liesse sich mit der Annahme einer, zumindest teilweisen, Komplexierung an N(4) geben. Es ist bekannt, dass die N-Oxid Gruppe im Pyridin-N-oxid, verglichen mit dem Pyridin, die Elektronendichte auf den C-Atomen C(2,6) und C(4) erhöht. Im Pyrazin-N-oxid kann eine

Erhöhung der Ladung auf dem Stickstoffatom N(4) dessen Nukleophilie verstärken und die Tendenz zur Komplexbildung mit dem Shiftreagens fördern. Ein solcher Effekt könnte auch für das cis-Azoxybenzol und das Pyridazin-N-oxid in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung von Shiftreagentien in der ^{15}N -NMR-Spektroskopie, es ist neben dieser Arbeit nur ein weiteres Beispiel bekannt [80], findet in Zukunft sicher ein breites Feld von Möglichkeiten.

1.5. Experimentelles

Die Mehrheit der ^{15}N -NMR-Spektren wurde bei 10.1 MHz auf einem VARIAN XL-100-15 Spektrometer mit einem selbstgebauten Messkopf für Probenröhrchen mit 20 mm Aussendurchmesser [11b] aufgenommen. Unter Protonenrauschentkopplung betrug die Messtemperatur ca. 40° , in den übrigen Fällen ca. 30° . Einige der Spektren wurden auf einem VARIAN XL-200 Spektrometer bei 20.1 MHz in 10 mm Röhrchen gefahren. Die chemischen Verschiebungen (± 0.2 ppm) sind auf eines der beiden Resonanzsignale einer externen, wässrigen Lösung von $^{15}\text{NH}_4^{15}\text{NO}_3$ bezogen und danach auf externes CH_3NO_2 umgerechnet worden [18]. Typische Aufnahmeparameter beinhalteten eine spektrale Weite von 5000 Hz, 0.4 s Akquisitionszeit, einen Flipwinkel von 50° und Pulsabstände bis zu 10 s.

Die Resonanzen der protonierten Stickstoffe (NH_2 -Gruppen und Ringstickstoffe in TFA und FSO_3H) wurden unter Protonenrauschentkopplung aufgenommen, nach ca. 2000 Akkumulationen war für die ungefähr 0.5 M Lösungen ein genügendes Signal-Rausch-Verhältnis erreicht. Die chemischen Verschiebungen der tertiären N-Atome wurden mit inversem Gating des Entkopplers und unter Zugabe von 0.1 M $\text{Cr}(\text{acac})_3$ erhalten. 0.5 M Lösungen verlangten bis zu 10000 Akkumulationen.

Die LIS-Daten der Tabellen 13a,b wurden durch Messung von 4 bis 5 Punkten im Konzentrationsbereich von 0 bis 0.1 M Yb(fod)_3 und anschliessender Extrapolation auf ein 1:1 Verhältnis von Substrat und Reagens erhalten.

Die folgenden Verbindungen sind käuflich erhältlich und wurden vor der Messung, wenn nötig, gereinigt: FLUKA AG: 1-7, 9, 10, 14, 25, 31-33, 36-60, 62, 63, 68, 73, 78, 81, 88, 91, 93, 95; ALDRICH: 21, 22, 24, 30; EGA CHEMIE: 34, 35, 61, 64, 66, 69-71, 74; von der Firma HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, wurden mir freundlicherweise zur Verfügung gestellt: 65, 67, 72, 75-77, 79, 80. Die Synthesen und Reinigung der Verbindungen 11[81]; 12,13[82]; 15,16[73]; 20[83]; 23,26[73]; 27[84]; 29[85]; 82-84[86]; 85[73]; 86[87]; 87[73]; 89,92,94,96[86]; 97[88]; 98[88][89] sind in den entsprechenden Literaturstellen beschrieben.

2. Solvens - Substrat - Wechselwirkungen und weitreichende Substituenteneffekte: Hydrazone und Aniline

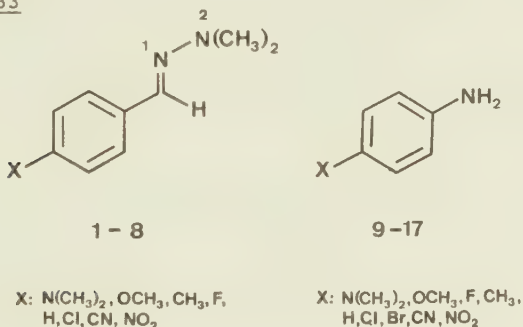
In ungesättigten Systemen, z.B. Benzolderivaten, können mit Hilfe der ^{15}N -NMR-Spektroskopie auch weitreichende, über mehr als 4 Bindungen wirksame Substituenteneffekte beobachtet werden. Derartige Untersuchungen wurden schon an Anilinen [40][70], Sulfonamiden [90], Acetaniliden [25][90], und Enaminen [91] durchgeführt. In diesen Fällen handelt es sich um p-substituierte Anilinderivate mit einem formal sp^3 -hybridisierten Stickstoff als Detektionszentrum. Das freie Elektronenpaar ist jedoch in die Konjugation des ganzen π -Systems einbezogen. Analoge Substituenteneffekte wurden auch an Iminen [29][92], Oximen [26][29], Phenylhydrazonen [29], protonierten Iminen [92][93] und Triazenen [94] quantitativ untersucht. Diesen Verbindungen ist ein sp^2 -hybridisierter Stickstoff gemeinsam, dessen freies Elektronenpaar orthogonal zum π -System steht. Das Elektronenpaar steht somit für weitere Wechselwirkungen mit anderen Substratmolekülen oder mit dem Solvens zur Verfügung.

Die ^{15}N -NMR-Spektroskopie ist wie kaum eine andere geeignet Solvens-Substrat-Wechselwirkungen zu untersuchen. Dies aus zweierlei Gründen. Einerseits ist die Empfindlichkeit des Stickstoffs auf Substituenteneffekte und damit auch auf Wechselwirkungen des Substrats mit dem Solvens gegenüber dem Kohlenstoff bis zu 3x grösser und andererseits treten bei Beanspruchung des freien Elektronenpaares, z.B. durch Protonen, grosse chemische Verschiebungsdifferenzen auf. Die Solvensabhängigkeit der chemischen Verschiebungen von Pyridinderivaten [64][95], Pyrazolen und Imidazolen [96], sowie Iminen und Oximen [26][29][92][93] war in letzter Zeit Gegenstand eingehenderer Studien. Das sicher am besten untersuchte organische Molekül bleibt das Pyridin, dessen

chemische Verschiebung in einer ganzen Reihe von Lösungsmitteln bestimmt und mit spezifischen Lösungsmittleigenschaften (Polarität und H-Donatorfähigkeit) korreliert wurde [64][95].

In unserer Untersuchung über die weitreichenden Substituenteneffekte und die Substrat-Solvens-Wechselwirkungen wurden als Modellverbindungen die N,N-Dimethylhydrazone von p-substituierten Benzaldehyden und p-substituierte Aniline ausgewählt.

Figur 33



Ausschlaggebend für diese Wahl waren die folgenden Überlegungen: Diese Hydrazone sind trotz einer weiten Variation des Substituenten X in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich, so dass in vernünftiger Messzeit ein ¹⁵N-NMR-Spektrum erhalten werden kann. Im gleichen Molekül sind zwei verschiedene Typen von Stickstoffatomen vorhanden, ein "Imin-" und ein "Amin-Stickstoff", wobei mit dem sp²-hybridisierten N(1) den Iminen entsprechende Substrat-Solvens-Wechselwirkungen erwartet werden können. Weiter bieten die Hydrazone die Gelegenheit die Natur der N(1)-N(2) Bindung zu studieren. Verbindungen

mit N-N-Einfachbindungen genießen ein besonderes Interesse, wenn durch eine weitere Konjugation die Bindungsordnung (bis zur Ausbildung einer N=N-Doppelbindung) erhöht werden kann. Nach einer Feststellung von Martin [97] sind jedoch von diesen Verbindungsklassen (u.a. Nitrosamine, Hydrazone) zu wenige ^{15}N -NMR-Daten bekannt, um daraus Aussagen über die Elektronendelokalisierung ableiten zu können.

2.1. Resultate

Die chemischen Verschiebungen der Hydrazone 1-8 wurden unter Protonen-Rauschentkopplung mit inversem Gating des Entkopplers und unter Zugabe von $\text{Cr}(\text{acac})_3$, die der Aniline 9-17 unter Protonen-Rauschentkopplung (mit Erhaltung des NOE) gemessen.

Als externer Standard diente in allen Fällen zunächst eine wässrige Lösung von NH_4NO_3 . Bei der Wahl eines externen Standards muss berücksichtigt werden, dass dessen Resonanzfrequenz von der Suszeptibilität der umgebenden Lösung abhängt [98]. Korrekturen sind dann erforderlich, wenn die chemischen Verschiebungen eines Substrats in zwei verschiedenen Lösungsmitteln auf einen externen Standard bezogen und danach miteinander verglichen werden sollen. Die Suszeptibilität der Probenlösung setzt sich aus den prozentualen Anteilen von Substrat und Lösungsmittel und deren Volumensuszeptibilitäten zusammen. Bei verdünnten Lösungen (weniger als 10 Volumen-Prozent Substrat) ist die Suszeptibilität der Probenlösung im wesentlichen durch das Lösungsmittel bestimmt. Die zunächst erhaltenen chemischen Verschiebungen wurden mit Hilfe der Beziehung (20) korrigiert. Diese Formel gilt für ein NMR-Spektrometer mit Magnetfeld H_0 senkrecht zum Probenröhrchen [98].

$$\delta^{\text{korr.}} = \delta^{\text{exp.}} - \frac{2}{3}\pi (K^{\text{Ref.}} - K^{\text{Probe}}) \quad (20)$$

Die experimentellen Verschiebungen mussten um 0 bis + 0.6 ppm korrigiert und danach auf externes CH_3NO_2 umgerechnet werden. In den Tabellen 14 a-c finden sich die Werte der Hydrazone, in der Tabelle 18 diejenigen der Aniline.

Aniline

Die chemische Verschiebung der NH_2 -Gruppe liegt im Bereich von -307 bis -343 ppm und reagiert empfindlich auf eine Variation des Substituenten X und des Lösungsmittels.

Hydrazone

Die Zuordnung der beiden Resonanzen zu den entsprechenden Stickstoffatomen bietet keine Probleme, da die Resonanz von N(1) in einem für sp^2 -hybridisierte Stickstoffatome typischen Bereich liegt (-17 bis -39 ppm), die Resonanz von N(2) ist gegenüber Anilin um etwa 40 ppm nach höheren Frequenzen verschoben. Der "Imin-Stickstoff" N(1) reagiert auf eine Änderung des Substituenten X (im Wechsel von $\text{X} = \text{NMe}_2$ zu $\text{X} = \text{NO}_2$) um einen Faktor 1.5 ± 0.3 empfindlicher als der "Anilin-Stickstoff" N(2).

Tabelle 14a. Chemische Verschiebungen^{a)} der N,N-Dimethylhydrazone: N(1)

Verbindung X		Solvens: c-Hex	Et ₂ O	C ₆ H ₆	Aceton	DMSO	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	MeOH
<u>1</u>	NMe ₂	b)	-33.5	-33.5	-34.3	-34.8	-35.0	-37.0	-39.6
<u>2</u>	OMe		-28.8	-29.1	-29.4	-30.1	-30.4	-31.7	-33.8
<u>3</u>	CH ₃		-26.1	-26.4	-26.7	-27.3	-27.4	-27.8	-28.6
<u>4</u>	F		-25.3	-25.7	-25.9	-26.5	-26.9	-27.0	-27.4
<u>5</u>	H		-24.5	-24.8	-25.0	-25.6	-25.9	-26.6	-28.6
<u>6</u>	Cl		-23.8	-24.0	-24.1	-24.5	-24.7	-25.3	-26.6
<u>7</u>	CN		b)	b)	-19.5	-19.1	-19.2	-19.5	-19.7
<u>8</u>	NO ₂		b)	b)	-17.2	-17.4	-16.9	-17.3	-17.8

a) δ (ppm) bezogen auf externes, reines CH₃NO₂. Die angegebenen chemischen Verschiebungen sind susceptibilitätskorrigiert (siehe Text).

b) Unlöslich.

Tabelle 14b. Chemische Verschiebungen^{a)} der N,N-Dimethylhydrazone: N(2)

Verbindung X		Solvens: c-Hex	Et ₂ O	C ₆ H ₆	Aceton	DMSO	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	MeOH
<u>1</u>	NMe ₂	b)	-279.8	-279.5	-279.5	-280.4	-278.6	-278.7	-279.4
<u>2</u>	OMe		-278.6	-278.3	-278.1	-278.0	-278.4	-277.0	-277.7
<u>3</u>	CH ₃		-278.0	-277.6	-277.2	-276.9	-277.4	-276.4	-277.0
<u>4</u>	F		-277.1	-276.7	-276.6	-276.2	-276.8	-275.6	-275.7
<u>5</u>	H		-277.1	-276.5	-276.1	-275.6	-275.9	-275.0	-275.2
<u>6</u>	Cl		-276.2	-275.4	-275.0	-274.6	-274.6	-274.2	-274.3
<u>7</u>	CN		b)	b)	-269.8	-269.2	-269.3	-268.9	-268.9
<u>8</u>	NO ₂		b)	b)	-267.9	-266.9	-266.0	-265.9	-265.8

a)b) Siehe Fussnoten von Tabelle 14a.

Tabelle 14c. Chemische Verschiebungen^{a)} der N,N-Dimethylhydrazone: X

Solvens: c-Hex			Et ₂ O	C ₆ H ₆	Aceton	DMSO	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	MeOH
Verbindung X									
<u>1</u>	NMe ₂	b)	-337.2	-336.3	-336.2	-336.0	-335.0	-334.9	-334.8
<u>7</u>	CN	b)	b)	-122.5	-124.5	-125.3	-125.6	-127.2	-127.0
<u>8</u>	NO ₂	b)	b)	-10.7	-11.4	-10.9	-9.8	-11.0	-10.6

a) b) Siehe Tabelle 14a.

Die chemischen Verschiebungen wurden mit einer 2-Parameter Gleichung nach Taft [99] mit den elektronischen Eigenschaften des Substituenten X korreliert. Dieses Verfahren teilt den Einfluss von X in einen induktiven und einen mesomeren Anteil auf. Die differentiellen chemischen Verschiebungen $\Delta\delta_X$ zwischen einer Verbindung mit $X \neq H$ und der Standardverbindung ($X = H$) werden mit der Beziehung (21) ausgedrückt:

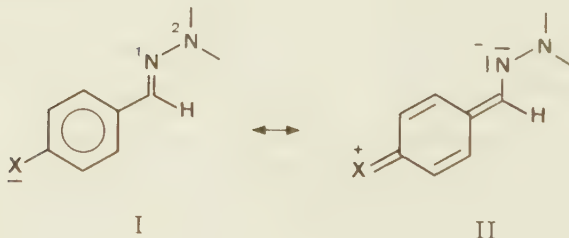
$$\Delta\delta_X = \rho_I \sigma_I^X + \rho_R \sigma_R^X \quad (21)$$

Die ρ -Werte, von Taft und Mitarbeitern [99] Mischungskoeffizienten genannt, sind ein Mass für die Transmission des Substituenteneinflusses von X auf das Detektionszentrum. Sie sind von der relativen Lage von X und Detektionszentrum, der Art der Messung an diesem Zentrum, vom Lösungsmittel und der Temperatur abhängig. Der Substituenteneinfluss von X wird mit den bekannten Substituentenkonstanten σ_I und σ_R , für einen induktiven bzw. mesomeren Effekt,

ausgedrückt.

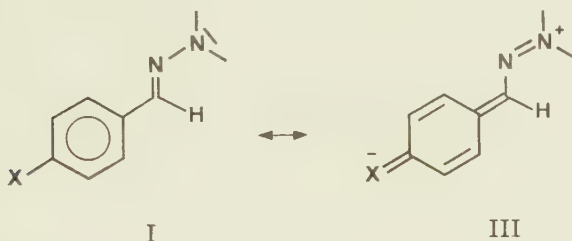
Diese Beschreibung der chemischen Verschiebung innerhalb einer Serie von Verbindungen wurde bisher nur von Roberts [90] auf Aniline, Sulfonamide und Acetanilide angewendet. Eine Lösungsmittelvariation wurde nicht durchgeführt. Im Prinzip existieren 4 verschiedene mesomere Konstanten σ_R , nämlich $\sigma_R(\text{BA})$, σ_R^0 , σ_R^+ , σ_R^- [99]. Welche dieser Konstanten die Wechselwirkungen von X mit den beiden Stickstoffen in den Hydrazonen am besten beschreibt wurde gleichzeitig mit den Koeffizienten ρ_I und ρ_R ermittelt. Die Berechnung der Mischungskoeffizienten erfolgte mit einem 2-Parameter Least-Squares Fit [100][101] auf einer Rechenanlage. Dabei stellte sich heraus, dass die Wechselwirkung von X und N(1) in allen Lösungsmitteln mit der mesomeren Substituentenkonstanten $\sigma_R(\text{BA})$ beschrieben wird. Der Imin-Stickstoff N(1) verhält sich wie ein schwacher bis mittlerer π -Elektronenakzeptor (analog dem Carboxylkohlenstoff in den Benzoessäuren).

Figur 34a



N(2) verhält sich dagegen wie ein starker π -Donator, wie aus der Berechnung nach (21) hervorgeht. Die besten Korrelationen werden durch die Verwendung von σ_R^- erhalten.

Figur 34b



Die gefundenen ρ -Werte sind stark lösungsmittelabhängig (Tab.15a,b). Um die graphische Darstellung der Beziehung (21) zu ermöglichen, lässt sich eine Beziehung (22) ableiten [99b], die im wesentlichen der bekannten "Hammett- $\rho\sigma$ -Beziehung" [102] entspricht.

$$\Delta\delta_X = \bar{\rho} \cdot \bar{\sigma}^X \quad (22)$$

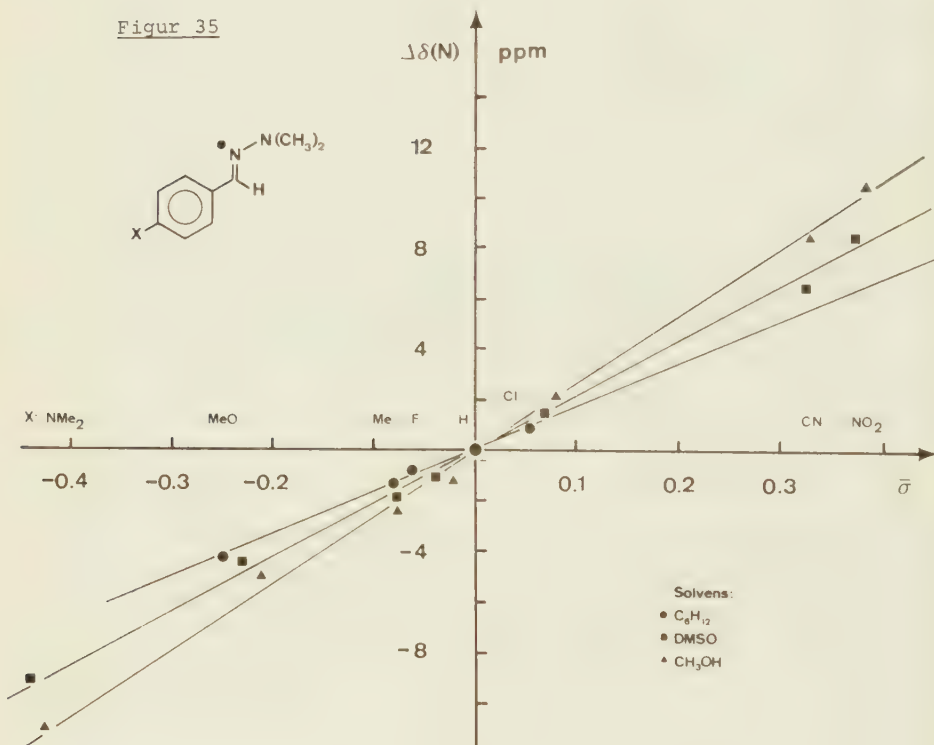
Der Koeffizient $\bar{\rho}$ setzt sich aus den beiden Mischungskoeffizienten ρ_I und ρ_R zusammen (23), die neue Substituentenkonstante $\bar{\sigma}^X$ ist eine Funktion der induktiven und mesomeren Substituentenkonstanten von X (24).

$$\bar{\rho} = \rho_I + \rho_R \quad (23)$$

$$\bar{\sigma}^X = \frac{\rho_I \sigma_I^X + \rho_R \sigma_R^X}{\rho_I + \rho_R}$$

Die graphische Darstellung von (22) für die Hydrazon-
stickstoffatome N(1) und N(2) findet sich in den Figuren
35 und 36.

Figur 35



Figur 36

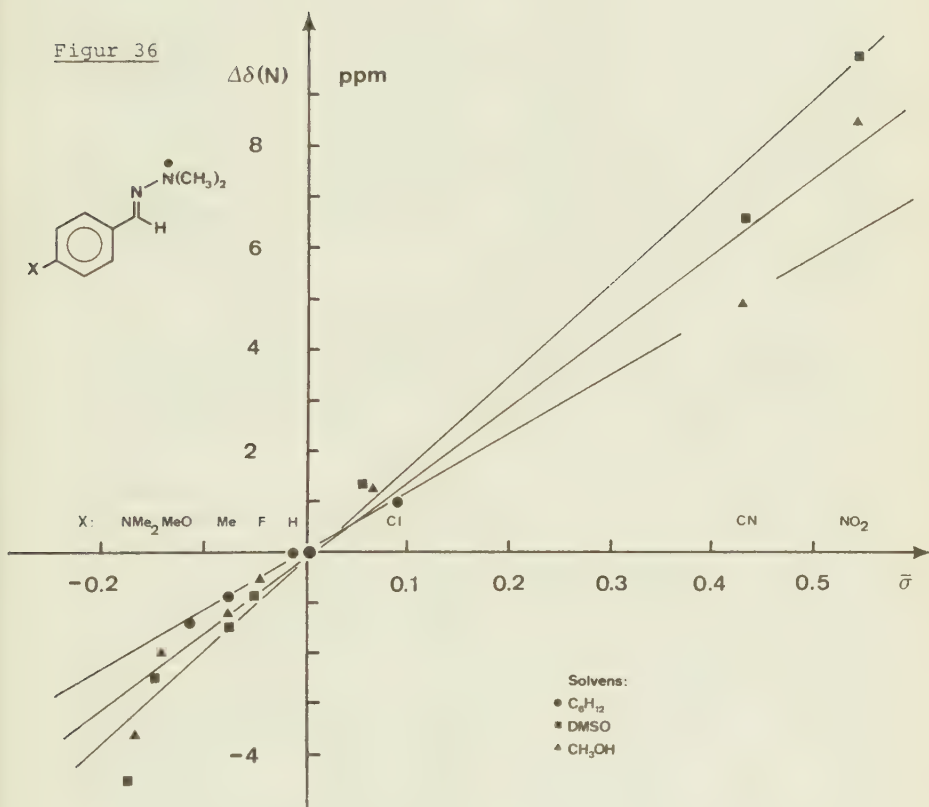


Tabelle 15a. Mischungskoeffizienten^{a)} ρ_I , ρ_R für die N,N-Dimethylhydrazone: N(1)

Solvens	ρ_I	ρ_R	r^2 c)
c-Hexan	7.09(6.83) ^{b)}	10.13(9.74) ^{b)}	.9918(.9632)
Et ₂ O	7.28(7.18)	10.85(10.25)	.9974(.9825)
C ₆ H ₆	8.28(7.73)	11.02(10.87)	.9941(.9831)
Aceton	9.11(8.28)	11.52(11.37)	.9967(.9946)
DMSO	9.30(8.85)	12.06(12.78)	.9935(.9995)
CH ₂ Cl ₂	9.34(9.24)	11.92(12.88)	.9949(.9960)
CHCl ₃	10.02(9.56)	12.90(12.72)	.9969(.9859)
MeOH	12.05(12.87)	14.48(16.99)	.9963(.9999)

- a) Im Least-Squares Fit (21) wurde σ_R (BA) verwendet.
b) In Klammern angegeben sind die ρ -Werte für die Hydrazone mit chemisch inerten Substituenten X (CH₃, F, H, Cl).
c) Korrelationskoeffizient.

Tabelle 15b. Mischungskoeffizienten^{a)} ρ_I , ρ_R für die N,N-Dimethylhydrazone: N(2)

Solvens	ρ_I	ρ_R	r^2 c)
c-Hexan	5.36(4.90) ^{b)}	6.31 (5.58) ^{b)}	.9855(.9913)
Et ₂ O	7.73(6.14)	9.41 (7.34)	.9487(.9984)
C ₆ H ₆	6.49(6.37)	8.72 (8.12)	.9932(.9985)
Aceton	6.60(6.70)	9.49 (8.86)	.9895(.9981)
DMSO	7.24(8.30)	10.54(11.14)	.9820(.9988)
CH ₂ Cl ₂	6.71(6.42)	9.34 (8.73)	.9878(.9782)
CHCl ₃	7.06(6.08)	9.32 (7.98)	.9876(.9955)
MeOH	6.04(7.26)	8.37 (9.25)	.9656(.9942)

- a) Im Least Squares Fit (21) wurde σ_R verwendet.
b)c) Siehe Tabelle 15a.

2.2. Diskussion

2.2.1. Allgemeines

Auffallend ist zunächst, dass die Koeffizienten ρ_I und ρ_R monoton mit der Polarität des Lösungsmittels (siehe Tab. 16) zunehmen, wenn man die Reihe von Cyclohexan bis DMSO vergleicht. Diese Feststellung könnte, wie im folgenden beschrieben, mit der Lösungsmittelpolarität oder mit unterschiedlicher Solvation der Substratmoleküle erklärt werden, wobei sich durch Verwendung differentieller chemischer Verschiebungen bloss der Einfluss des Substituenten X manifestiert. Dabei stellt sich die Frage, wie der Substituenteneinfluss von X auf das Detektionszentrum übertragen wird.

Der $\rho_I \sigma_I$ -Term kann auf einer klassisch-induktiven oder π -induktiven Wechselwirkung zwischen X und Detektionszentrum beruhen [99b]. Der klassisch-induktive Uebertragungsmechanismus besteht aus einer Polarisierung des σ -Gerüsts einerseits und auf einem Feldeffekt andererseits. Zur quantitativen Bestimmung des Feldeffektes wird der Substituent X als Punktdipol angenommen, welcher das umgebende Medium (Lösungsmittel) polarisiert. Durch diese Polarisation wird die Wirkung des Dipols auf das Detektionszentrum übertragen [103]. Mit zunehmender Polarität und Polarisierbarkeit des Mediums ist diese Uebertragung besser gewährleistet, man erwartet eine Zunahme des $\rho_I \sigma_I$ -Terms. Für den π -induktiven Uebertragungsmechanismus wird angenommen, dass der Substituent X auf dem unmittelbar benachbarten Ringkohlenstoff eine partielle Ladung induziert, welche über das π -System auf allen anderen Ringkohlenstoffen weitere partielle Ladungen induziert. Diese sind Quellen von sekundären Feldeffekten auf das Detektionszentrum. Berechnungen an Naphthalinen, wie auch Untersuchungen (^{19}F -NMR.) an Fluorbenzolen lassen jedoch vermuten, dass der π -induktive Effekt

Tabelle 16. Lösungsmittleigenschaften

Solvens	ϵ	a) $\frac{2(\epsilon-1)}{2\epsilon+1}$	b)	π^*	c)	α	c)	$-K \cdot 10^6$	d)
C-Hex	2.02	0.405		0		0		0.623	
Et ₂ O	4.34	0.690		0.273		0		0.522	
C ₆ H ₆	2.28	0.390		0.588		0		0.609	
Aceton	20.7	0.929		0.683		0		0.456	
DMSO	46.7	0.968		1.000		0		0.618	
CH ₂ Cl ₂	8.93	0.841		0.802		0.121		0.717	
CHCl ₃	4.81	0.718		0.220		0.760		0.730	
MeOH	32.7	0.955		0.586		0.984		0.523	
CF ₃ CH ₂ OH				1.018		1.51		0.626	e)

a) Dielektizitätskonstante, entnommen aus [107].

b) Funktion die dem Reaktions-Feldeffekt des Lösungsmittels parallel läuft [103].

c) Kamlet-Taft Parameter; π^* : Polarität [106a]; α : HBD-Acidität [106b].

d) Magnet. Volumenssuszeptibilität [107].

e) Ref. [64b].

gegenüber den klassisch-induktiven Uebertragungsmechanismen vernachlässigt werden kann [99b].

Der $\rho_R \sigma_R$ -Term wird durch eine mesomer-polare Wechselwirkung oder durch direkte Konjugation zwischen X und dem Detektionszentrum übertragen [99b]. Der mesomer-polare Anteil kann nicht in Betracht gezogen werden, wenn der Stickstoff einem C-Phenyliminsystem angehört, wie es bei den Hydrazonen der Fall ist. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass bei den Hydrazonen mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels die polaren Grenzstrukturen II und III begünstigt werden. Mit dem Auftreten chinoider Grenzstrukturen wird auch das σ -Gerüst deformiert, was bei der quantitativen Auswertung des $\rho_I \sigma_I$ -Terms (durch Anpassung der σ_I -Werte) entsprechend berücksichtigt werden müsste.

Eine trendmässige Uebereinstimmung der Zunahme der $\rho_I \sigma_I$ - und $\rho_R \sigma_R$ -Terme mit der Funktion $2(\epsilon-1)/(2\epsilon+1)$, welche den Reaktions-Feld-Effekt eines Punktdipols in einem Lösungsmittel (Tab.16.) mit der Dielektrizitätskonstanten ϵ beschreibt [103], ist vorhanden.

2.2.2. N(1) der Hydrazone

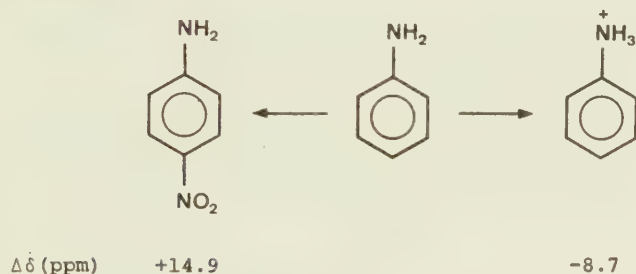
Betrachtet man den Imin-Stickstoff N(1), so zeigt sich, dass in den Lösungsmitteln CH_2Cl_2 , CHCl_3 und MeOH die Mischungskoeffizienten ρ_I und ρ_R stetig ansteigen, obwohl die Polarität und der Reaktions-Feld-Effekt dieser Lösungsmittel wesentlich geringer ist als für DMSO. Da die grössten Werte in MeOH , einem stark wasserstoffbrückenbildenden Lösungsmittel gefunden werden, liegt es nahe, darin die Ursache dieses Verhaltens zu suchen. Eine Wasserstoffbrücke des Lösungsmittels kann ebenfalls Grenzstrukturen begünstigen oder unwahrscheinlicher machen. Eine H-Brücke am Substituenten X beispielsweise begünstigt die Grenzform III, während eine H-Brücke an N(1) oder N(2) die Grenzfor-

men I und II stabilisiert. Wasserstoffbrücken zwischen Solvens und Substituent verändern natürlich dessen Eigenschaften. Eine Acetylgruppe beispielsweise wird in einem protischen Lösungsmittel durch Ausbildung einer H-Brücke am Carbonylsauerstoff zu einem besseren Akzeptor als in einem aprotischen Solvens. In einem derartigen Fall müssen die Substituentenkonstanten σ_I und σ_R den veränderten Verhältnissen angepasst werden [104]. Neben der direkten Ausbildung von H-Brücken müssen Polaritätseffekt des Lösungsmittels wie auch (Lewis) Säure-Basen Reaktionen zwischen Solvens und Substituent X in Betracht gezogen werden. Andererseits konnte Taft [104] zeigen, dass es eine ganze Reihe sogenannter "chemisch inerte" Substituenten gibt, die in einer weiten Variation des Lösungsmittels ihre inhärenten Eigenschaften beibehalten. Dazu gehören die folgenden Gruppen: CH_3 -, H-, Br-, Cl-, F-, Alkyl-, C_6H_5 -. Greift man aus der ganzen Serie der Hydrazone diejenigen mit chemisch inerten Substituenten heraus (3, 4, 5, 6) und korreliert deren chemische Verschiebungen mit den entsprechenden Substituentenkonstanten (nach Gleichung (21)), so sollte man durch den Vergleich der Mischungskoeffizienten der ganzen Serie mit denen der neuen Serie ein Mass dafür erhalten, wie weit die unterschiedlichen Mischungskoeffizienten durch Solvens-Substituent-Wechselwirkung begründet sind.

Die Auswertung zeigt nun, dass die ρ -Werte der Hydrazone mit den chemisch inerten Substituenten weniger als 10 % von den Werten der ganzen Serie abweichen, d.h. die Substituenteneigenschaften durch das Solvens kaum verändert werden. Diese Tatsache wird noch durch folgende Beobachtung untermauert: In den Hydrazonen 1, 7, 8 steht im Substituent X selbst ein Stickstoff-Atom als "Monitor" zur Verfügung, nämlich eine NMe_2 -, eine CN- und eine NO_2 -Gruppe.

Die Verhältnisse bei den Anilinen können dazu dienen, die chemischen Verschiebungen der NMe_2 -Gruppe in den Hydrazonen zu verstehen. Beim Wechsel von Diethylether (Et_2O) zu Methanol (MeOH) beobachtet man für die NMe_2 -Gruppe eine Verschiebung von +2.4 ppm (Tab.14c). Diese Verschiebung muss als bessere Konjugation des Stickstoffs mit dem Benzolsystem aufgefasst werden. Eine Wasserstoffbrückenbildung an einer aromatischen Aminogruppe würde, wie die Protonierung, zu einer entgegengesetzten Verschiebung führen (siehe Figur 37).

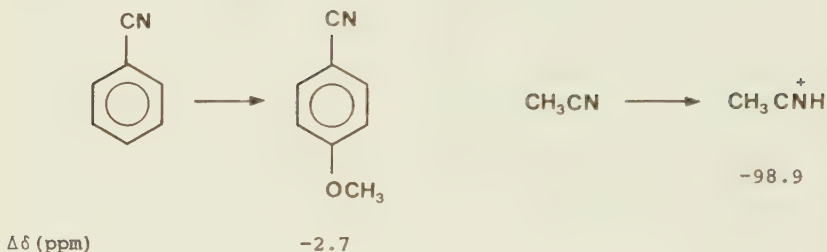
Figur 37



Eine bessere Konjugation, etwa durch Einführung eines Elektronenakzeptors, bewirkt eine Hochfrequenzverschiebung [40][70].

Nicht so einfach liegen die Verhältnisse bei der Cyanogruppe. Beim Wechsel von Benzol zu MeOH beobachtet man eine Tieffrequenzverschiebung von -4.5 ppm (Tab.14c). Diese könnte sowohl durch vermehrte Elektronenzufuhr aus dem π -System (Grenzform III) als auch durch eine Wasserstoffbrücke an der Cyanogruppe selbst zustande kommen, wie die beiden untenstehenden Modelle zeigen [11a].

Figur 38



Obwohl beide Effekte gleichgerichtete Verschiebungen bewirken müsste man bei der Ausbildung einer H-Brücke an der Cyanogruppe einen grösseren $\Delta\delta$ -Wert erwarten.

Die Nitrogruppe ist als "Monitor" nicht geeignet, da sich aus den chemischen Verschiebungen von Nitrobenzol in verschiedenen Lösungsmitteln kein eindeutiger Trend herauslesen lässt.

Die chemische Verschiebung von N(1) hängt also direkt mit der Polarität und dem Vermögen des Lösungsmittels Wasserstoffbrücken auszubilden zusammen. Welchem dieser beiden Solvenseigenschaften mehr Gewicht zukommt, kann mit Hilfe spezifischer Lösungsmittelparameter abgeschätzt werden. Die Kamlet-Taft Parameter π^* und α [106], welche die Polarität bzw. die H-Brückenbildungsfähigkeit (HBD-Acidität) beschreiben, sind für sp^2 -Stickstoffe gut geeignet, wie für die ^{15}N -chem. Verschiebung des Pyridins in verschiedenen Lösungsmitteln gezeigt wurde [95]. Die differentielle chemische Verschiebung bezüglich eines Standards (die gleiche Verbindung in einem Lösungsmittel in dem möglichst wenig Wechselwirkungen mit dem Solvens einerseits und möglichst keine Assoziatbildung der Substratmoleküle

untereinander auftreten sollen) wird mit der Beziehung (25) ausgedrückt.

$$\Delta\delta_{\text{Solv}} = p \cdot (\pi^* + qa) \quad (25)$$

Für Pyridin wurden die Werte $p = -5.9$ und $q = 3.3$ gefunden [95]. In schwach wasserstoffbrückenbildenden Lösungsmitteln (z.B. CH_2Cl_2) überwiegt die dipolare Wechselwirkung zwischen Solvens und Substrat den Einfluss der H-Brücken. In den stärkeren H-Donatoren (CHCl_3 und MeOH) ist die Ausbildung der Wasserstoffbrücken die Hauptursache für die Hochfeldverschiebung.

Da die Verschiebungen der Hydrazone nicht in der Gasphase gemessen werden konnten, wurde die chemische Verschiebung in Cyclohexan als Standard für die jeweilige Serie aufgenommen. Die so erhaltenen q -Werte streuen um ein Mittel von 2.45, das etwa 25 % kleiner ist als der q -Wert von Pyridin. Die p -Werte sind ebenfalls kleiner als derjenige von Pyridin und hängen vom Substituenten X ab. Mit zunehmender Donorfähigkeit von X wird p grösser (Tab. 17). Die Änderung der Lösungsmiteileigenschaften (Polarität und HBD-Acidität) bewirken bei Donator-Substituenten eine grössere Verschiebung als die gleiche Variation bei einem Akzeptor-Substituenten. Es ist bekannt, dass die Hochfeldverschiebung durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke bei Iminen gut mit deren Basizität korreliert [92]. Die graphische Darstellung der Beziehung (25) findet sich in Figur 39. Die geringeren p - und q -Werte der Hydrazone im Vergleich mit Pyridin lassen sich durch Anteile der mesomeren Grenzform III erklären, die der Ausbildung einer negativen Ladung auf $\text{N}(1)$ entgegenwirkt.

Figur 39

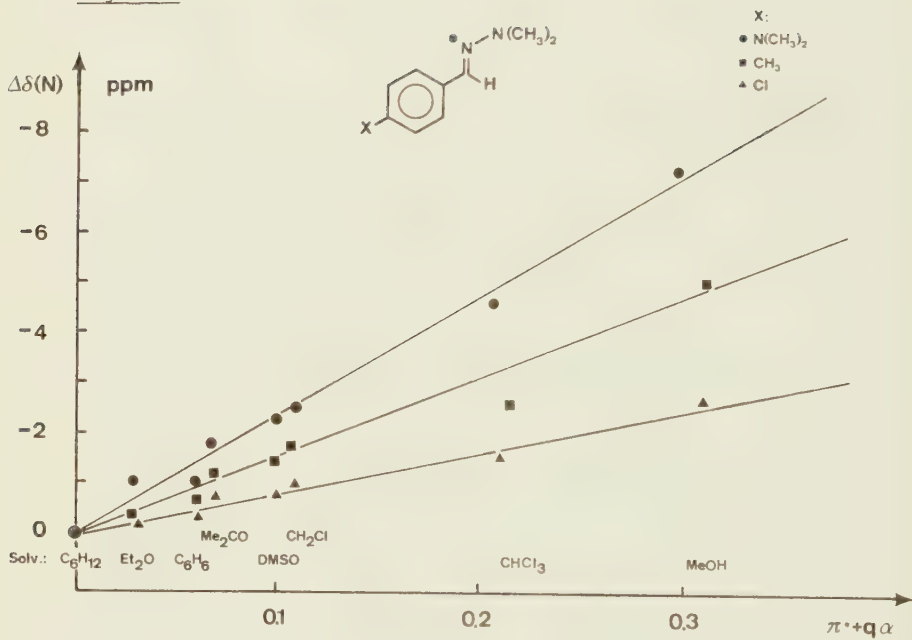


Tabelle 17. Mischungskoeffizienten^{a)} p, q der N,N-Dimethylhydrazone in Abhängigkeit vom Substituenten
X: N(1)

X	p	q	r^2 b)
NMe ₂	-2.34	2.39	.9880
OMe	-1.47	2.49	.9471
CH ₃	-1.46	2.50	.9611
F	-1.62	1.93	.9492
H	-1.25	2.43	.9583
Cl	-0.78	2.58	.9752

a) Berechnet aus Least-Squares Fit (25). Als Standard wurde die chemische Verschiebung in cyclo-Hexan angenommen.

b) Korrelationskoeffizient.

2.2.3. N(2) der Hydrazone

Der Absorptionsbereich von N(2) ist geringer als derjenige von N(1). Die chemischen Verschiebungen weisen mit der Variation des Lösungsmittels keine ausgeprägten Unterschiede auf ($\Delta\delta_{\text{MeOH}}^{\text{C-Hexan}}$ für N(2): +1.3 ppm, für N(1): -4.1 ppm). Die ρ -Werte der Korrelation (21) ändern mit der Variation des Lösungsmittels weniger stark als für den Stickstoff N(1). Auffallend ist dabei, dass der mesomere Anteil am gesamten Substituenteneffekt für den Aminstickstoff stärker zunimmt als für den Iminstickstoff. Mit der Ausbildung von H-Brücken an N(1) in den protischen Lösungsmitteln werden

die ρ -Werte für N(2) etwas kleiner, was einer schlechteren Transmission des Substituenteneffektes von X auf N(2) entspricht. In Valenzstrukturen ausgedrückt heisst das, dass die Grenzform III in protischen Lösungsmitteln weniger wichtig wird. Die Resonanz von N(2) wird dabei nach höherem Feld verschoben, analog dem Stickstoff N(2) im N-Methylpyrazol in protischen Lösungsmitteln, wenn am N(1) eine Wasserstoffbrücke ausgebildet wird [96a].

Dass der Grenzform III in der elektronischen Beschreibung der Hydrazone tatsächlich weniger Gewicht zukommt, kann durch die Untersuchungen von Martin [97] gestützt werden. Die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger$ für die Rotation um die N(1)-N(2) Bindung in Systemen der Art $=N-NMe_2$ konnte mit der chemischen Verschiebung der NMe_2 -Gruppe linear korreliert werden. Mit Hilfe dieser Beziehung ³⁾ kann man abschätzen, dass die freien Aktivierungsenthalpien $\Delta G^\ddagger_{298}$ für die Hydrazone 1 - 8 in DMSO im Bereich von 31.7 bis 39.8 kJ/Mol liegen. Mit einer ähnlichen Korrelation haben die gleichen Autoren die Bindungslängen der N(1)-N(2) Bindung mit der chemischen Verschiebung korreliert ⁴⁾. Aus den chemischen Verschiebungen des Stickstoffs N(2) der Verbindung 1 - 8 erhält man so eine N(1)-N(2) Bindungslänge von 143 ± 1 pm. Dieser Wert liegt immer noch sehr nah beim Wert für eine N-N-Einfachbindung (145 pm) wie er z.B. in asym. N,N-Dimethylhydrazin bestimmt wurde [105a]. Die Bindungslänge einer N-N-Doppelbindung kann mit etwa 123 pm (trans-Azobenzol [105b]) angenommen werden, ein Wert welcher doch beträchtlich unter dem N(1)-N(2) Abstand liegt. Die Bindungsordnung der N(1)-N(2) Bindung liegt somit zwischen 1.05 und 1.15.

3) $\Delta G^\ddagger_{298}$ (kJ/Mol) = $170.2 + 0.50 \delta(^{15}N)$ (ppm) (26)

4) r (pm) = $124.8 - 0.064 \delta(^{15}N)$ (ppm) (27)

2.2.4. Aniline

Im Gegensatz zum N(2) der Hydrazone zeigen die chemischen Verschiebungen der NH_2 -Gruppe in den para-substituierten Anilinen 9 - 17 eine drastische Abhängigkeit vom Lösungsmittel (Tab.18). Zunehmende H-Donorfähigkeit und Polarität des Solvens bewirken eine Hochfeldverschiebung.

Tabelle 18. Chemische Verschiebungen^{a)} der para-substituierten Aniline: NH_2

Verbindung X		Solvens: C_6H_6	$\text{DMSO}^{\text{c)}$	CH_2Cl_2	CHCl_3	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$
<u>9</u>	NMe_2	-320.9	-326.2	-331.0	-332.4	-342.7
<u>10</u>	OMe	-319.9	-325.3	-330.4	-332.1	-339.2
<u>11</u>	F	-318.8	-322.8	-328.2	-329.1	-337.0
<u>12</u>	CH_3	-317.7	-322.1	-327.5	-328.6	-335.6
<u>13</u>	H	-315.6	-319.5	-325.2	-326.2	-332.8
<u>14</u>	Cl	-315.4	-319.2	-325.1	-325.6	-332.1
<u>15</u>	Br	-315.2	-318.5	-324.6	-325.0	-331.8
<u>16</u>	CN	-306.9	-306.8	-316.1	-315.7	-321.6
<u>17</u>	NO_2	b)	-300.2	b)	-306.3	b)

a)b) Siehe Fussnoten Tabelle 14a.

c) Aus Ref.[90].

Tabelle 19. Mischungskoeffizienten^{a)} ρ_I , ρ_R der para-substituierten Aniline

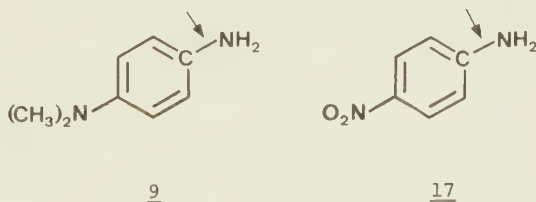
Solvens	ρ_I	ρ_R	r^2 c)
C_6H_6	7.24 (8.18) ^{b)}	14.80 (16.15) ^{b)}	.9939 (.9961)
DMSO ^{d)}	12.38 (10.41)	21.56 (19.05)	.9928 (.9984)
CH_2Cl_2	7.32 (8.72)	15.90 (16.54)	.9929 (.9966)
$CHCl_3$	12.00 (10.42)	20.54 (18.04)	.9721 (.9997)
CF_3CH_2OH	9.87 (11.65)	21.40 (20.89)	.9495 (.9948)

- a) Im Least-Squares-Fit (21) wurde σ_R^- verwendet.
 b) In Klammern angegeben sind die ρ -Werte für die Aniline mit chemisch inerten Substituenten X (F, CH_3 , H, Cl, Br).
 c) Korrelationskoeffizient.
 d) Aus Ref. [90].

Die Uebereinstimmung der ρ -Werte aus der ganzen Serie 9 - 17 und derjenigen der Aniline mit chemisch inerten Substituenten X ist schlechter als bei den Hydrazonen (Tab.19). Offensichtlich bildet ein protisches Lösungsmittel nicht nur zur Aminogruppe, sondern auch zum Substituenten X Wasserstoffbrücken aus, wenn dieser freie Elektronenpaare aufweist (NMe_2 , OMe, CN). Aus dem Vergleich der ρ -Werte in Benzol und DMSO wird ersichtlich, dass mit zunehmender Lösungsmittelpolarität nicht nur die Beteiligung des freien Elektronenpaares am π -System zunimmt, sondern dass der induktive Anteil des Substituenteneffektes ebenfalls an Bedeutung gewinnt. Die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G_{298}^\ddagger$ für die Rotation um die C-N Bindung

variiert in den Anilinen in einem grösseren Mass als das $\Delta G_{298}^{\ddagger}$ der Rotation um die N(1)-N(2) Bindung in den Hydrazonen. Mit der Beziehung von Martin [65], einer linearen Korrelation zwischen chemischer Verschiebung von Anilinderivaten und $\Delta G_{298}^{\ddagger}$ für die Rotation um die C-N Bindung ⁵⁾, erhält man Werte zwischen 20.9 und 36.4 kJ/Mol (siehe Figur 40). Die wesentlich grösseren ρ -Werte in der Anilinserie verglichen mit denjenigen für N(2) der Hydrazone sind im Einklang mit einer stärkeren Beteiligung des freien Elektronenpaares am gesamten π -System. Die Bindungslängen der C-N-Bindung liegen in den Anilinen zwischen 141 und 136 pm [105c] (siehe Figur 40). Aus den Werten für eine C-N-Einfachbindung und einer C=N-Doppelbindung (CH_3NH_2 : 147 pm; Semicarbazone, Imine: 128 pm, [105]) lassen sich die Bindungsordnungen in den Anilinen abschätzen:

Figur 40

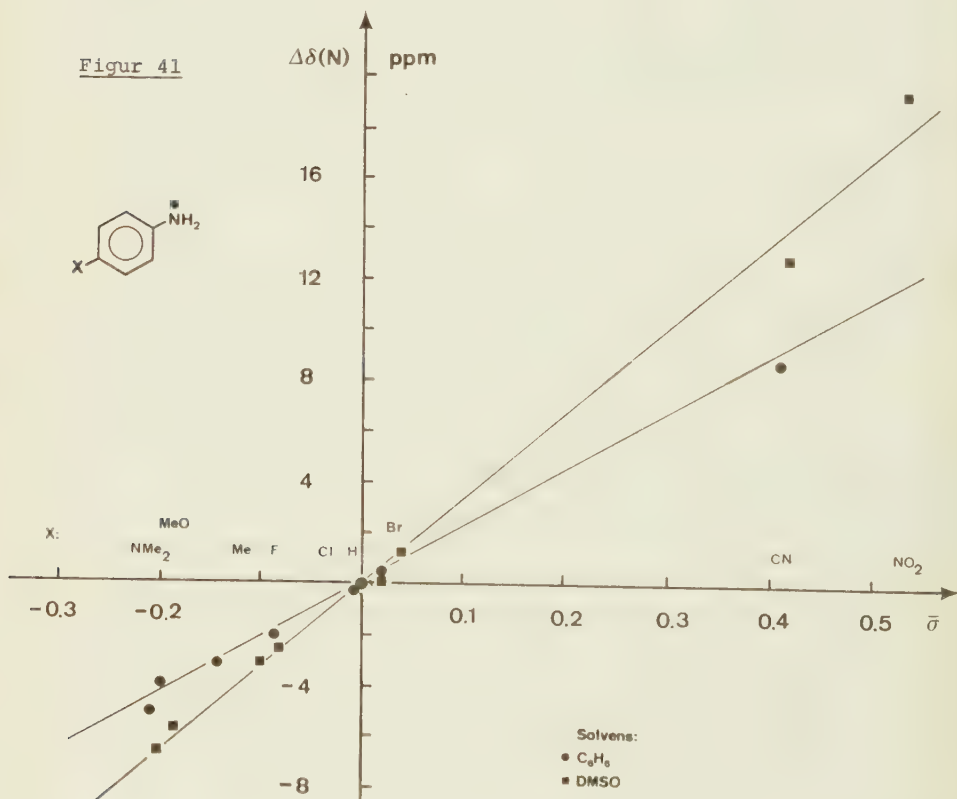


$\Delta G_{298}^{\ddagger}$ (kJ/Mol, berechnet):	20.9	36.4
C-N-Bindungslänge r (pm) :	141	136

⁵⁾ $\Delta G_{298}^{\ddagger}$ (kJ/Mol) = 204.8 + 0.56 δ (¹⁵N) (ppm) (28)

Sie dürften zwischen 1.32 und 1.58 liegen. Dies bestätigt ebenfalls die ausgeprägtere Beteiligung des freien Elektronenpaares in den Anilinen gegenüber dem Stickstoff N(2) der Hydrazone. Wasserstoffbrückenbildung an der Aminogruppe von Anilinen führt zu einer stärkeren sp^3 -Hybridisierung des Stickstoffs, wie auch aus den $^1J(N,H)$ -Kopplungskonstanten in DMSO und $CHCl_3$ ersichtlich wird [40]. Vermehrte Tetragonalisierung bedeutet aber auch geringere Beteiligung des freien Elektronenpaares am π -System und damit kleinere ρ -Werte. Die graphische Darstellung von $\Delta\delta_X$ gegen die Substituentenkonstanten $\bar{\sigma}^X$ ist nachfolgend gegeben (Fig.41).

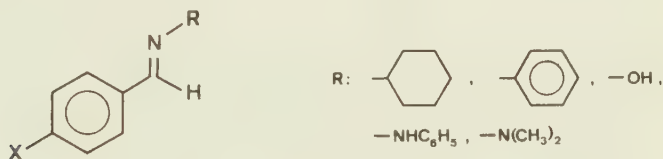
Figur 41



2.3. Schlussfolgerungen

Die für den Iminstickstoff N(1) der Hydrazone gewonnenen ρ -Werte können mit denjenigen strukturell verwandter Verbindungen verglichen werden. Zu diesem Zweck haben wir die in der Literatur bekannten chemischen Verschiebungen der in Figur 42 enthaltenen Iminderivate nach der Beziehung (21) ausgewertet.

Figur 42

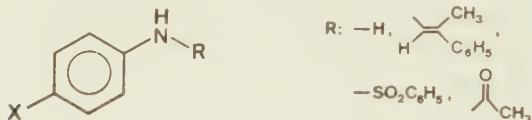


Die beste Korrelation zur Beschreibung von $\Delta\delta_X$ war bei allen Verbindungen durch die Verwendung von $\sigma_R(BA)$ gegeben; die Resultate sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Die Uebertragung des Substituenteneffekts von X auf den Iminstickstoff wird stark durch den Rest R beeinflusst. Die grössten ρ -Werte zeigen Alkylimine, die kleinsten werden bei den Hydrazonen gefunden. In allen Iminderivaten, mit Ausnahme der Oxime, kann der gleiche Anstieg der Mischungskoeffizienten mit der Solvenspolarität und der HBD-Acidität beobachtet werden. Ein Vergleich der Mischungskoeffizienten von protonierten Iminen mit denjenigen der freien Basen zeigt, dass eine durch X verursachte Aenderung des $n \rightarrow \pi^*$ Uebergangs und damit des ΔE_{av} -Terms in der paramagnetischen Abschirmkonstanten ausgeschlossen werden darf.

Ein analoger Vergleich zwischen den ρ -Werten von Anilinderivaten wurde zum Teil schon in der Literatur durchgeführt [90] (Tabelle 21).

Figur 43



Mit der Substitution eines Wasserstoffs durch einen elektronenziehenden Rest verringern sich die Wechselwirkungen zwischen X und der NHR-Gruppe. Induktive Effekte als Ursache für die Abnahme der ρ -Werte hat Roberts [90] ausgeschlossen. Wesentlich sind hingegen die π -Akzeptoreigenschaften von R.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine Analyse der chemischen Verschiebungen nach der Art der linearen Freie-Energie-Beziehungen wertvolle Einblicke in die Natur der chemischen Bindung des Stickstoffs (Bindungsordnungen, Ladungsänderungen) und in die Solvens-Substrat-Wechselwirkungen erlauben. In den Hydrazonen beispielsweise konnte die elektronische Struktur der N-N-Bindung, die in vielen biologisch aktiven Verbindungen (wie den carcinogenen Nitrosaminen, Hydrazinen, Triazenen) vorhanden ist, genauer untersucht werden. Selbst bei starken π -Akzeptorsubstituenten X ist nur eine geringe Zunahme der Bindungsordnung festzustellen. Die N,N-Bindungsordnung, und damit die Transmission des Substituenteneffekts auf N(2), ist im weiteren von Wechselwirkungen zwischen N(1) und dem Lösungsmittel abhängig. Starke Wasserstoffbrücken

verringern den Doppelbindungsanteil der N(1)-N(2)-Bindung. Die chemische Verschiebung des Iminstickstoffs wird ferner stark vom Lösungsmittel beeinflusst und kann, wie im Fall der N,N-Dimethylhydrazone gezeigt wurde, gut mit spezifischen Lösungsmittelparametern korreliert werden.

Hammett- ρ -Beziehungen wurden in der Literatur bisher hauptsächlich auf die chemischen Verschiebungen des Protons, des Kohlenstoffs und des Fluors angewandt. Die grosse Empfindlichkeit des Stickstoffs auf Substituentenvariation (bis zu 3 mal grösser als beim Kohlenstoff, siehe Kapitel I.3.1.1.) gestattet es, auch schwache elektronische Effekte festzustellen. Ein Vergleich der $\Delta\delta_X(^{19}\text{F})$ von para-substituierten Fluorbenzolen [99b] mit den $\Delta\delta_X(^{15}\text{N})$ der para-substituierten Aniline zeigt eine etwa gleich grosse Dispersion der durch X induzierten chemischen Verschiebungen. Unterschiede stellt man in der Solvensabhängigkeit der ρ -Werte fest: in der Anilinserie wird beim Wechsel von Benzol zu DMSO eine Zunahme der ρ -Werte um nahezu 50% festgestellt, während diejenigen der Fluorbenzole praktisch unverändert bleiben.

Die Stickstoff-Resonanz bietet damit anderen Kernen gegenüber zwei wesentliche Vorteile:

- Eine grosse Dispersion der durch Substituenten induzierten chemischen Verschiebungen.
- Grosse Effekte bei Wechselwirkungen des Mediums mit dem Detektionszentrum.

Nicht zu vergessen ist die Tatsache, dass viele stickstoffhaltige Verbindungen von biologischer Relevanz sind. Erkenntnisse über deren Wirkungsweise sind aber oftmals nur aus einfachen Modellen ableitbar.

Tabelle 20. Mischungskoeffizienten^{a)} ρ_I , ρ_R von Iminderivaten

R	Solvens	ρ_I	ρ_R	Ref.
C_6H_{11}	$CHCl_3$	17.98	22.51	[29]
	MeOH	23.39	26.64	[29]
	TFA ^{b)}	15.25	23.71	[93]
C_6H_5	DMSO	12.56	18.91	[29]
	$CHCl_3$	14.91	22.73	[29]
	MeOH	17.20	27.45	[29]
	CF_3CH_2OH	23.55	25.65	[92]
	TFA ^{b)}	12.70	25.90	[92]
OH	DMSO	13.88	17.30	[29]
	$CHCl_3$	13.56	13.96	[29]
NHC_6H_5	DMSO	12.12	15.84	[29]
NMe_2	DMSO	9.30	12.06	

a) Siehe Fussnote a) Tabelle 15a.

b) Vollständig protonierte Spezies.

Tabelle 21. Mischungskoeffizienten^{a)} ρ_I , ρ_R von Anilinderivaten

R	Solvens	ρ_I	ρ_R	Ref.
-H	DMSO	12.38	21.56	[90]
$-CH=C(CH_3)C_6H_5$	DMSO	6.54	13.62	[91]
$-SO_2C_6H_5$	DMSO	4.42	8.61	[90]
$-COCH_3$	DMSO	0.61	5.27	[90]

a) Siehe Fussnote a) Tabelle 15b.

2.4. Experimentelles

Die Hydrazone 1 - 8 wurden aus den entsprechenden Benzaldehyden und asym. N,N-Dimethylhydrazin dargestellt [108] und zur Reinigung destilliert oder umkristallisiert. Die Konzentration zur Aufnahme der ^{15}N -NMR-Spektren betrug ca. 10 Vol. % (1.3M). Die Messtemperatur war unter den gegebenen Bedingungen 31° . Typische Aufnahmeparameter beinhalteten eine spektrale Breite von 5000 Hz bei 10.1 MHz Messfrequenz, Pulsabstände von 5 sec bei einer Akquisitionszeit von 0.4 sec und einem Flipwinkel von 50° . Ein gutes Signal/Rausch-Verhältnis wurde nach 2000 bis 3000 Akkumulationen erreicht. Die erhaltenen chemischen Verschiebungen sind auf ± 0.2 ppm genau, Verdünnungseffekte wurden in der Größenordnung von maximal ± 0.3 ppm beobachtet.

Die Aniline 9 - 17 sind von der Firma FLUKA AG gekauft worden. Die Messkonzentration war 1.0 M. Um die Erwärmung der Probenlösung durch den Protonenrauschentkoppler niedrig zu halten, wurde dessen Leistung auf 1.5 Watt beschränkt. Die Probentemperaturen schwankten unter diesen Umständen zwischen 32° (Benzol) und 36° (DMSO). Die übrigen Aufnahmebedingungen entsprachen denen der Hydrazone.

Zur Korrektur der chemischen Verschiebungen, bedingt durch die unterschiedlichen Suszeptibilitäten der Lösungsmittel, wurde dem primären externen Standard (NH_4NO_3 aq.) ein K von $-0.719 \cdot 10^{-6}$ zugrunde gelegt [64b].

3. ^{15}N -Spinkopplungen

3.1. N,H-Kopplungskonstanten in Aminopyridinen und -pyrimidinen

Die N,H-Kopplungskonstanten über eine Bindung stellen für die Zuordnung der NH_2 -Resonanzen einen wertvollen Parameter dar. In DMSO, in welchem höchstens ein langsamer intermolekularer H-Austausch stattfindet, können sie relativ leicht erhalten werden. In den Aminopyridinen werden im allgemeinen für Aminogruppen an C(2,4 und 6) Werte zwischen 82 und 88 Hz gefunden, diejenigen für Aminogruppen an C(3,5) sind etwas kleiner (77 - 81 Hz, Tab.22a.). Zunehmende Substitution des Ringes mit Aminogruppen verringert die Kopplung, während Methylsubstitution keinen nennenswerten Einfluss hat. Dies wird deutlich aus dem Vergleich der Verbindungen 2 und 6 (für die Aminosubstitution) bzw. 2 und 57 (für die Methylsubstitution). Eine direkte konjugative Wechselwirkung der Aminogruppe mit einem elektronenziehenden Substituenten bewirkt eine Vergrösserung der Kopplung. Der grösste Wert (90 Hz) für die N,H-Kopplungskonstante einer Aminogruppe in 2-Position wird im Nitroderivat 59 beobachtet.

Vergleicht man die Aminopyridine 2, 3 und 4 erkennt man eine Abhängigkeit des Kopplungsbetrages von der Stellung der Aminogruppe am Ring. In der Grösse manifestiert sich die unterschiedliche Konjugation zwischen NH_2 -Gruppe und Ring π -System. Eine Anwendung der Beziehung (5), die zwischen dem Hybridisierungsindex des N-Atoms und der $^1\text{J}(\text{N,H})$ eine lineare Korrelation herstellt [38], auf unsere Daten ergibt Werte von 31 bzw. 33 % s-Charakter für die NH_2 -Gruppe in 2- und 4-Stellung, während für das 3-Aminopyridin ein Wert von 29 % die mehr pyramidale Natur dieses NH_2 -Stickstoffs zeigt. Auch in den Diaminopyridinen 5, 6 und

7 zeigt sich, dass die NH_2 -Gruppen an C(3) die geringste Konjugation aufweisen.

Ein Einfluss von Ladungseffekten auf die Grösse der N,H-Kopplungskonstanten der NH_2 -Gruppen kann unserer Meinung nach ausgeschlossen werden. $^1\text{J}(\text{C,H})$ -Kopplungen, die ebenfalls durch den Fermi-Kontakt-Term dominiert werden, sind von der zweiten Potenz der Aenderung der Hybridisierung und von der dritten Potenz von Ladungsänderungen auf dem C-Atom abhängig [110]. Eine Zunahme der effektiven Kernladung bewirkt einen Anstieg der Kopplung über eine Bindung und bewirkt gleichzeitig für die Resonanz des beobachteten Kerns eine Verschiebung nach höheren Frequenzen. Die Aminogruppe im 2-Aminopyridin (2) absorbiert bei höheren Frequenzen als die NH_2 -Gruppe im 4-Aminopyridin (4). Aufgrund dieser chemischen Verschiebungen und der damit verbundenen effektiven Kernladungen müsste man erwarten, dass die Aminogruppe in 2-Position die grössere $^1\text{J}(\text{N,H})$ -Kopplung aufweist. Dies widerspricht aber den experimentellen Befunden. Die Aenderungen der N,H-Kopplungskonstanten kann daher auf Aenderungen der Hybridisierung zurückgeführt werden.

Diese Interpretation wird weiter gestützt durch Berechnungen ⁶⁾ der freien Aktivierungsenthalpie für die Rotation um die N-C-Bindung in Aminopyridinen [65]. Die berichteten ΔG_{301}^+ -Werte für 3,4-Diaminopyridin sind 31.3 kJ/Mol und 22.1 kJ/Mol für die NH_2 -Gruppen in 4- bzw. 3-Stellung. Ein ebenso grosser Wert (32.3 kJ/Mol) wird für das 2,6-Diaminopyridin erhalten.

6) Berechnet aus einer linearen Korrelation zwischen ΔG^+ und $\delta(^{15}\text{N})$ aus Messungen an N,N-Dimethylaminoderivaten. Vgl. Fussnote ⁵⁾ in Kap.II.2.2.4.

Tabelle 22a. $^1\text{J}(\text{N},\text{H})$ (Hz) in Aminopyridinen und Aminopyrimidinen^{a)}

Verbindung	$\text{NH}_2(2)$	$\text{NH}_2(3)$	$\text{NH}_2(4)$	$\text{NH}_2(5)$	$\text{NH}_2(6)$
<u>2</u>	85.2±0.5				
<u>3</u>		80.5±0.5			
<u>4</u>			87.6±0.5		
<u>5</u>	81.8	77.4			
<u>6</u>	82.9				82.9
<u>7</u>		78.0	84.0		
<u>10</u>	88.5±0.5				
<u>13</u>	91.7				
<u>15</u>			87.1		
<u>16</u>			87.5		
<u>17</u>	86.8±0.5		88.2±0.5		
<u>18</u>	87.5±0.5		88.6±0.5		
<u>21</u>	88.6		89.6		
<u>24</u>			88.2	80.9	
<u>25</u>	85.6		86.7		86.7
<u>26</u>	87.1		87.1		87.1
<u>27</u>			86.6		86.6
<u>42</u> ^{b)}	89.7				
<u>43</u> ^{b)}		88.3			
<u>44</u> ^{b)}			88.3		
<u>56</u>	85.4				
<u>57</u>	85.5				
<u>58</u>	90.0				
<u>61</u>	85.2				
<u>66</u>	88.5				
<u>73</u>	88.0				
<u>74</u>			88.6		
<u>75</u>			89.5		

Verbindung	NH ₂ (2)	NH ₂ (3)	NH ₂ (4)	NH ₂ (5)	NH ₂ (6)
<u>76</u>			91.0		
<u>77</u>			90.6		
<u>78</u>	90.4				
<u>79</u>	88.5				
<u>80</u>			91.4		
<u>84</u>	91.8				
<u>85</u>	90.2;91.3 (nicht zugeordnet)				
<u>86</u>	90.3±0.3;90.7±0.3 (nicht zugeordnet)				

a) In DMSO, absolute Werte ±2 Hz falls nicht spezifiziert.

b) Amid-NH₂.

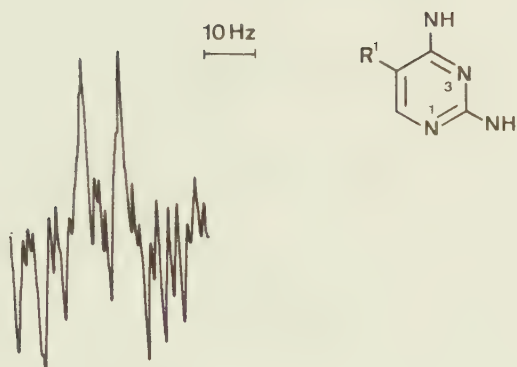
Tabelle 22b. Geminale & vicinale N,H-Kopplungskonstanten (Hz) von N(1)^{a)}

Verbindung	² J(N,H)	³ J(N,H)
<u>17</u>	2.3±0.3	1.5±0.3
<u>18</u>	7.9±0.3	
<u>36</u>	5.5±0.3	

a) In DMSO.

Der kleine, aber signifikante Anstieg der $^1J(N,H)$ in den Aminopyrimidinen unterstützt die bessere Konjugation zwischen NH_2 -Gruppe und Ring- π -System in dieser Verbindungsklasse, wie auch der chemischen Verschiebung der Aminogruppe entnommen werden kann. Ein Vergleich mit den kinetischen Daten der Rotation der NH_2 -Gruppe um die N-C-Bindung in 2-Aminopyrimidin ($\Delta G^\ddagger = 37.6 \text{ kJ/Mol}$ [65]) ist ein weiterer Hinweis zu dieser Interpretation. Im 2,4-Diaminopyrimidin wird zwischen den beiden N,H-Kopplungskonstanten der Aminogruppen eine signifikante Differenz festgestellt. Kinetische Messungen [109] zeigen, dass eine $N(CH_3)_2$ -Gruppe an C(4) im Vergleich zu einer $N(CH_3)_2$ -Gruppe an C(2) besser konjugiert ist. Wir haben deshalb den grösseren $^1J(N,H)$ -Wert (88.2 Hz) der NH_2 -Gruppe an C(4), den kleineren (86.8 Hz) der NH_2 -Gruppe an C(2) zugeordnet. Diese Zuordnung wird im weiteren durch ein $^{15}N\{-^1H\}$ -Off-Resonance-Entkopplungsexperiment bestätigt (siehe Kap.I.3.2.2.). Wie in den Pyridinen bewirkt eine konjugative Wechselwirkung zwischen einer Aminogruppe und einem elektronenziehenden Substituenten (CN, COOEt) einen Anstieg der $^1J(N,H)$ um 2 - 3 Hz (76, 77 und 80).

Geminale N,H-Kopplungskonstanten zwischen einem Ringstickstoff und einem ortho-Proton sowie andere N,H-Kopplungskonstanten waren bis anhin schwierig zu erhalten. Sie sind aber ein gutes Hilfsmittel um zwischen den Resonanzen der Ringstickstoffe zu unterscheiden: N(1) im TMP-N(3)-oxid (86) ergibt unter protonengekoppelten Bedingungen ein Dublett ($^2J(N,H) = 5.5 \text{ Hz}$), während die Resonanz von N(3) unverändert bleibt. Eine etwas grössere geminale Kopplungskonstante (7.9 Hz) wird für N(1) im TMP beobachtet (siehe Fig.44.). Einige Daten von Pyrimidinen sind in Tabelle 22b zusammengestellt.



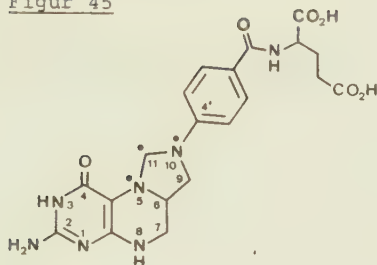
Figur 44. Protonengekoppeltes N(1)-Signal von TMP.
(1.1 g/6 ml DMSO, Zugabe von 0.1 M Cr(acac)₃;
16000 Akkumulationen).

Mit der Verbreitung der neuen Messtechniken, vor allem der INEPT-Methode, dürften die N,H-Kopplungskonstanten in der ^{15}N -NMR.Spektroskopie leichter zugänglich und damit zu einem wichtigen Hilfsmittel in der Strukturaufklärung stickstoffhaltiger Verbindungen werden. Als Beispiel sei das INEPT- ^{15}N -NMR.Spektrum des 2-Chlorpyridins erwähnt, das für den Stickstoff die erwarteten 16 Linien zeigt (siehe Fig.3b, Kap.I.1.1.2.). Die $^2\text{J}(\text{N,H}(6))$ und $^3\text{J}(\text{N,H}(5))$ Kopplungskonstanten (11.83 bzw. 1.66 Hz) können durch Vergleich mit den entsprechenden Kopplungskonstanten im Pyridin (-10.76 bzw. -1.53 Hz [11a]) zugeordnet werden. Die richtige Zuordnung der $^3\text{J}(\text{N,H}(3))$ und $^4\text{J}(\text{N,H}(4))$, die kleine Beträge von 0.82 und 0.53 Hz aufweisen, muss mit einem selektiv ^1H -entkoppelten ^{15}N -Spektrum getroffen werden.

3.2. N,C-Kopplungskonstanten im 5,10-Methylen-5,6,7,8-tetrahydrofolsäuredianion

Obwohl ^{15}N -Spektren in natürlicher Häufigkeit des Isotops in vielen Fällen auch in grösseren biologischen Systemen zugänglich sind, gibt es immer wieder Fragestellungen, die eine Isotopenanreicherung angezeigt erscheinen lassen. Dazu gehört die Beobachtung von Spin-Spin-Kopplungen zwischen ^{15}N und einem anderen seltenen Isotop (z.B. ^{13}C) oder die Untersuchung eines spezifischen Isotopeneinbaus. Einen dieser Spezialfälle bietet die Untersuchung der Struktur mittels NMR des "aktiven Formaldehyds" (Fig.45), der Additionsverbindung von Formaldehyd und 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure (THFA). Diese dient in der Natur als Trägersubstanz einer C_1 -Einheit auf der Oxidationsstufe des Formaldehyds. In Gegenwart dieses Addukts wird in der Leber aus Glycin Serin gebildet [111].

Figur 45



Die Struktur des "aktiven Formaldehyds" wurde in der Literatur einerseits als N(5)-Hydroxymethyl-Addukt vermutet [112], andererseits wurde aus kinetischen Daten der Bildung aus THFA und HCHO auf die Existenz einer 5,10-Methylenbrücke geschlossen [113][114]. Ausgedehnte Studien der Reaktion von HCHO und THFA zeigten, dass das Addukt nach einem zweistufigen Mechanismus gebildet wird. Als erste Stufe wird die Anlagerung von Formaldehyd zum N(5)-Hydroxymethyl-Addukt angenommen. Im zweiten, dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird Wasser abgespalten unter Bildung eines Immonium-Ions, das in einem nachfolgenden, raschen Schritt zur Methylenverbindung cyclisiert [114].

Wir haben uns das Ziel gesetzt, die Frage nach der Methylenbrücke endgültig abzuklären. Dieser Nachweis sollte mit Hilfe von N,C-Kopplungskonstanten durchgeführt werden. Durch Markierung der beiden N-Atome N(5) und N(10) sollte das ^{13}C -Signal des Kohlenstoffs C(11) in einem Hydroxymethyladdukt in ein Dublett, bei einer Methylenbrücke zwischen N(5) und N(10) in ein Dublett x Dublett aufgespalten werden.

Die Zuordnungen der Stickstoffresonanzen des HCHO-Addukts von THFA sind in Tabelle 23 enthalten. Im Spektrum (H_2O) konnten lediglich sechs der sieben Stickstoffe ausgemacht werden. Es ist nicht wahrscheinlich, dass die fehlende Linie wegen eines ungünstigen NOE oder extrem langer Relaxationszeit nicht entdeckt wurde, da mehrere Spektren unter jeweils verschiedenen Bedingungen gefahren wurden. Vielmehr kann man vermuten (Vergleich der Linienintensitäten und Resonanzpositionen verwandter Verbindungen), dass die fehlende Linie mit derjenigen von N(10) zusammenfällt.

Die Zuordnung der Resonanzen von N(1) und NH_2 (2) kann leicht mit Hilfe der Resonanzen von THFA in HCl und den bekannten Protonierungsinkrementen für eine N(1)-Protonierung erfolgen. Ausgedehnte Studien an verwandten Verbindungen [31] haben ergeben, dass die Resonanz des Amidstickstoffs N(3) immer bei -240 ± 10 ppm erscheint, während die Resonanz der Amidfunktion des Glutaminsäureteils in der Folsäure, THFA und 5,10-Methenyl-THFA ziemlich invariant bei -260 ppm auftritt. Die Resonanzlinie von N(8) findet sich im Triktion der THFA bei -303.6 ppm, so dass die Vermutung, die Linie werde durch die Resonanz von N(10) verdeckt, erhärtet wird. Die eindeutige Zuordnung der Resonanzen von N(5) und N(10) wurde mit Hilfe der ^{13}C (11), ^{15}N (5), ^{15}N (10)-trimarkierten Verbindung ermöglicht (siehe unten). Aus den ^{13}C -NMR-Spektren wurden die N,C-Kopplungskonstanten in Tabelle 24 erhalten.

Obwohl die von uns untersuchte Verbindung ein 3:4 Diastereomerengemisch an C(6) und C(7) darstellt, zeigt der Methylen-Kohlenstoff C(11) in der markierten Verbindung nur ein doppeltes Dublett mit Kopplungskonstanten von 4.6 und 10.6 Hz. Die richtige Zuordnung der Kopplungen zu N(5) und N(10) wird mit Hilfe der weiteren N,C-Kopplungen getroffen.

Tabelle 23. ^{15}N -Chemische Verschiebungen^{a)} des 5,10-Methylen-THFA-dianions

N(1)	NH ₂ (2)	N(3)	N(5)	N(8)	N(10)	Amid
-207.7	-298.5	-240.5	-334.5	(-308.4) ^{b)}	-308.4	-260.8

a) δ (ppm) relativ zu externem, reinem CH_3NO_2 . Lösungsmittel:
8% D_2O in H_2O .

b) Siehe Text.

Tabelle 24. N,C-Kopplungskonstanten im $^{13}\text{C}(11)$, $^{15}\text{N}(5)$, $^{15}\text{N}(10)$ -5,10-Methylen-THFA-dianion^{a)}

N(5), C(6) : 3.0	N(10), C(9) : 9.7
N(5), C(9) : 2.2	N(10), C(11) : 10.6
N(5), C(11) : 4.6	N(10), C(4') : 15.0

a) ± 0.3 Hz.

Grosse Kopplungskonstanten zeigen die zu N(10) benachbarten Kohlenstoffatome C(9) und C(4') (9.7 bzw. 15.0 Hz). Aus den Werten dieser Kopplungskonstanten lässt sich mit der Beziehung (8) der Hybridisierungsindex des Stickstoffs N(10) abschätzen. Es ergibt sich ein s-Anteil von $33 \pm 3 \%$; N(10) ist also ein planarer Anilinstickstoff. Die Kopplungskonstante von 10.6 Hz zu C(11) wird somit durch N(10) verursacht.

Der kleinere Wert (4.6 Hz) ist typisch für die Kopplung zwischen einem sp^3 -C- und einem sp^3 -N-Atom wie ein Vergleich mit dem Methylamin zeigt ($^1J(N,C) = 4.5 \text{ Hz}$ [11a]). Da N(5) offensichtlich ein freies Elektronenpaar mit s-Anteil aufweist, kann die Beziehung (8) nicht angewandt werden [47]. Ein sp^3 -hybridisiertes N(5) deckt sich mit den Ergebnissen einer Konformationsanalyse von Poe [115], der im "aktiven Formaldehyd" eine Methylenbrücke angenommen und die Konformation des resultierenden Imidazolidinringes mit Hilfe von H,H-Kopplungen bestimmt hat.

Eine endgültige Zuordnung der Resonanzen von N(5) und N(10) kann mit Hilfe der N,C-Kopplungen erfolgen. Das Signal bei -334.5 ppm ist ein schlankes, in der Feinstruktur kaum aufgelöstes Multiplett, die Resonanz bei -308.4 ppm zeigt zwei, wenn auch schlecht aufgelöste Dublette mit Kopplungskonstanten von ca. 8 Hz. Die schlechte Auflösung im ^{15}N -NMR-Spektrum beruht, wie bereits erwähnt, auf dem Vorliegen eines Diastereomere ngemisches.

Die Stickstoffatome N(5) und N(10) werden hauptsächlich durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit den Protonen an C(6), C(9) und C(11) relaxiert. Bei der Aufnahme des Spektrums unter voller Protonen-Rauschentkopplung wiesen beide N-Atome einen beträchtlichen (negativen) NOE auf, dessen genauer Wert allerdings nicht bestimmt wurde. Es ist bekannt, dass eine genügende Anzahl Wasserstoffatome an

α -C-Atomen die Relaxation eines tertiären Stickstoffs dominieren können (siehe Kap.I.3.3.1.) und somit über den NOE der Stickstoffresonanz zu einer wertvollen Empfindlichkeitssteigerung verhelfen.

3.3. Experimentelles

Die ^{15}N -NMR.Spektren der protonengekoppelten NH_2 -Gruppen wurden unter den in Kap.II.1.5. genannten Bedingungen aufgenommen.

Das ^{15}N -NMR.Spektrum der 5,10-Methylen-THFA wurde in natürlicher Häufigkeit des Isotops bei 10.1 MHz in einem 20 mm Probenröhrchen aufgenommen. Typische Messbedingungen beinhalteten eine spektrale Weite von 5000 Hz, 1.0 sec Akquisitionszeit, einen Flipwinkel von 60° und Wartezeiten zwischen zwei Pulsen bis zu 10 sec. Ungünstige NOE wurden durch inverses Gating des Entkopplers vermieden. Die markierte Verbindung ist auf einem VARIAN XL-200 Spektrometer in einem 10 mm Probenröhrchen vermessen worden. Für das ^{13}C -Spektrum (50.4 MHz) wurde eine spektrale Weite von 8000 Hz, eine Akquisitionszeit von 2.0 sec und ein 75° Flipwinkel verwendet. Das ^{15}N -Spektrum (20.3 MHz) wurde mit 2000 Hz spektraler Weite, 4.0 sec Akquisitionszeit, 6.0 sec Wartezeit zwischen den Pulsen und einem Flipwinkel von 90° gefahren.

Für die Aufnahme der Stickstoff-Spektren wurden in natürlicher Häufigkeit des Isotops bei einer Messkonzentration von 1.0 M 12000 Akkumulationen, bei der zu 95% dreifach markierten Verbindung (Messkonzentration 0.05 M) 5000 Akkumulationen verwendet. Die Messtemperatur betrug ca. $25\text{--}30^\circ$, der pH ca. 7.5. Die Synthese der $^{13}\text{C}(11)$, $^{15}\text{N}(5)$, $^{15}\text{N}(10)$ -dreifach markierten Verbindung wird in der Literatur beschrieben [116].

III. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation hatte zum Ziel, die Substituenteneffekte in der ^{15}N -NMR-Spektroskopie pharmakologisch wichtiger Pyridine und Pyrimidine systematisch zu untersuchen. Im weiteren sollte die Anwendbarkeit von paramagnetischen Shiftreagentien zur Signalzuordnung in der Stickstoffresonanz getestet werden. Medieneffekte und Protonierungsstudien sollten Auskunft über die Solvens-Substrat-Wechselwirkungen und die Struktur protonierter Spezies liefern. Durch die Messung von N,H-Kopplungskonstanten hofften wir ein Hilfsmittel zur richtigen Zuordnung der Resonanzen von Aminogruppen in der Pyridin- und der Pyrimidinserie zu finden. Aus N,C-Kopplungskonstanten wollten wir die Struktur des Formaldehyd-Adduktes der Tetrahydrofolsäure (THFA) NMR.-spektroskopisch ableiten.

In den Kapiteln II.1.1. - II.1.3. werden additive Substituenteninkremente zur Berechnung der chemischen Verschiebungen der Stickstoffatome in mehrfach substituierten Pyridinen und Pyrimidinen vorgestellt. Die Brauchbarkeit der Inkremente wurde unter anderem bei der richtigen Zuordnung der Ring-N-Resonanzen in Trimethoprim (TMP), einem Dihydrofolatreduktase-Hemmer, und seines Metaboliten (N(3))-Oxid unter Beweis gestellt.

Ein Vergleich der Inkremente aus der Pyridin- und der Pyrimidinserie mit denjenigen der ^{13}C -Resonanz von Benzolen und Pyridinen ergab eine lineare Korrelation. Daraus liessen sich weitere Zuordnungskriterien und Aussagen über die Abhängigkeit der ^{15}N -Verschiebungen ableiten. Deutlich sichtbar wurde ebenfalls die grössere Empfindlichkeit der chemischen Verschiebung des Stickstoffs auf Substituenteneinflüsse verglichen mit derjenigen des Kohlenstoffs.

Protonierungsstudien von Aminopyridinen und -pyrimidinen

lieferten Hinweise über die Struktur (Ort und Ausmass der Protonierung) der in Trifluoressigsäure bzw. Fluorsulfonsäure vorliegenden Spezies.

Im Kapitel II.1.4. konnte die Anwendbarkeit von Shift-reagentien bei der Zuordnung der N-Resonanzen der N-Oxide von Pyridazin, Pyrimidin und Pyrazin gezeigt werden. Vorgängig erfolgten Versuche mit cis- und trans-Azoxybenzol. Aus diesen konnte mit Hilfe der induzierten chemischen Verschiebungen und Messung des NOE beider Stickstoffatome eine bevorzugte Komplexierung des N-Oxid-Sauerstoffs abgeleitet werden.

Das wichtige Problem der Solvensabhängigkeit der chemischen Verschiebung des Stickstoffs wurde eingehend an Anilinen und Hydrazonen (Kapitel II.2.) untersucht. Deren chem. Verschiebungen wurden, als Funktion des Lösungsmittels, nach der Art der linearen Freie-Energie-Beziehungen, mit Substituentenkonstanten korreliert. Eine Zusammenfassung findet sich im Kapitel II.2.3.

Im Kapitel II.3.1. haben wir die Grösse der $^1J(N,H)$ -Kopplungskonstanten von Aminogruppen in Aminopyridinen und -pyrimidinen systematisch untersucht. Dabei haben wir charakteristische Veränderungen gefunden, die wir als unterschiedliche Konjugation der NH_2 -Gruppen mit dem Ring- π -System deuten konnten. Somit ergab sich ein wertvolles Hilfsmittel zur Zuordnung der Aminoresonanzen.

Die Existenz einer Methylenbrücke im Dianion der 5,10-Methylen-THFA (sog. "aktiver Formaldehyd") konnte mit Hilfe der $^{13}C(11)$, $^{15}N(5)$, $^{15}N(10)$ -dreifach markierten Verbindung bewiesen werden. Gleichzeitig konnten wir die Resonanzen im ^{15}N -NMR-Spektrum dieser Verbindung in natürlicher Häufigkeit des Isotops messen und zuordnen.

IV. LITERATUR

- [1] J.D. Ray & R.A. Ogg, J.chem.Phys. 26, 1452 (1957).
- [2] T.C. Farrar & E.D. Becker, in: 'Pulse and Fourier Transform NMR', Academic Press 1971.
- [3] R.R. Ernst & W.A. Anderson, Rev.Sci.Instr. 37, 93 (1966).
- [4] a) G.E. Hawkes, E.W. Randall & W.E. Hull, J.chem.Soc. Perkin II (1977), 1268;
b) G.E. Hawkes, E.W. Randall & C.H. Bradley, Nature 257, 767 (1975); G.E. Hawkes, W.M. Litchman & E.W. Randall, J.magn.Reson. 19, 255 (1975).
- [5] J-P. Marchal & D. Canet, J.Amer.chem.Soc. 97, 6581 (1975).
- [6] a) H.J. Jakobsen & W.S. Brey, J.Amer.chem.Soc. 101, 774 (1979); iidem., Chem.Comm. (1979), 478;
b) R.D. Bertrand, W.B. Moniz, A.N. Garroway & G.C. Chingas, J.magn.Reson. 32, 465 (1978).
- [7] R.A. Craig, R.K. Harris & R.J. Morrow, Org.magn.Reson. 13, 229 (1980).
- [8] S.R. Hartmann & E.L. Hahn, Phys.Rev. 128, 2042 (1962).
- [9] G.A. Morris & R. Freeman, J.Amer.chem.Soc. 101, 760 (1979).
- [10] G.A. Morris, J.Amer.chem.Soc. 102, 428 (1980).
- [11] a) G.C. Levy & R.L. Lichter, in: 'Nitrogen-15 NMR. Spectroscopy', Wiley-Interscience 1979.
b) W. Schwotzer, Dissertation Universität Zürich 1979.
c) M. Witanowski & G.A. Webb, in: 'Nitrogen NMR', Plenum Press 1973.
- [12] a) M. Jallali-Heravi & G.A. Webb, Org.magn.Reson. 12, 174 (1979);
b) iidem., J.magn.Reson. 32, 429 (1978);
c) K.A.K. Ebraheem, G.A. Webb & M. Witanowski, Org.magn. Reson. 11, 27 (1978);

- d) M. Witanowski, L. Stefaniak & G.A. Webb, in:
'Ann.Reports on NMR Spectroscopy', Vol.7, G.A. Webb,
Ed., Academic Press 1977;
- e) K.A.K. Ebraheem & G.A. Webb, Org.magn.Reson. 9,
248 (1977);
- f) M. Witanowski, L. Stefaniak, S. Szymanski & G.A.
Webb, Tetrahedron 32, 2127 (1976).
- [13] A. Saika & C.P. Slichter, J.chem.Phys. 22, 26 (1954).
- [14] W.E. Lamb, Phys.Rev. 60, 817 (1941).
- [15] J.W. Emsley, J.chem.Soc. A (1968), 1387.
- [16] J.A. Pople, Disc.Faraday Soc. 34, 7 (1963).
- [17] M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski & G.A. Webb,
Tetrahedron 27, 3129 (1971).
- [18] M. Witanowski, L. Stefaniak, S. Szymanski & H.
Januszewski, J.magn.Reson. 28, 217 (1977); P.R.
Srinivasan & R.L. Lichter, J.magn.Reson. 28, 227 (1977).
- [19] IUPAC-Empfehlung: Pure and Appl.Chem. 45, 217 (1976).
- [20] F.W. Wehrli & T. Wirthlin, in: 'Interpretation of Carbon-
13 NMR.Spectra', Heyden 1976.
- [21] R.O. Duthaler & J.D. Roberts, J.Amer.chem.Soc. 100,
3889 (1978).
- [22] a) R.O. Duthaler & J.D. Roberts, J.Amer.chem.Soc. 100,
3882 (1978);
b) R.O. Duthaler, K.L. Williamson, D.D. Giannini,
W.H. Bearden & J.D. Roberts, ibid. 99, 8406 (1977).
- [23] G.A. Cray, G.W. Buchanan & F.G. Morin, J.org.Chem.
44, 1768 (1979).
- [24] M.P. Sibi & R.L. Lichter, J.org.Chem. 44, 3017 (1979).
- [25] P.W. Westerman & J.D. Roberts, J.org.Chem. 43, 1177
(1978).
- [26] R.E. Botto, P.W. Westerman & J.D. Roberts, Org.magn.
Reson. 11, 510 (1978)
- [27] N. Naulet & G.J. Martin, Tetrahedron Letters (1979),
1493.

- [28] J.B. Stothers, in: 'Carbon-13 NMR Spectroscopy', Organic Chemistry Vol.24, A.T. Blomquist & H. Wasserman, Eds., Academic Press 1972.
- [29] P.W. Westerman, R.E. Botto & J.D. Roberts, J.org.Chem. 43, 2590 (1978).
- [30] R. Hollenstein, Dissertation Universität Zürich 1975.
- [31] W. Schwotzer, J.H. Bieri, M. Viscontini & W.v. Philipsborn, Helv. 61, 2108 (1978).
- [32] J.W. Paschal, D.E. Dorman, P.R. Srinivasan & R.L. Lichter J.org.Chem. 43, 2013 (1978).
- [33] M. Llinas, W.J. Horsley & M.P. Klein, J.Amer.chem. Soc. 98, 7554 (1976).
- [34] a) W.W. Bachovkin & J.D. Roberts, J.Amer.chem.Soc. 100, 8041 (1978);
b) F. Blomberg, H. Rüterjans, K. Lintner, F. Toma & S. Fermandjian, Org.magn.Reson. 11, 598 (1978);
c) F. Blomberg, W. Maurer & H. Rüterjans, J.Amer.chem. Soc. 99, 8149 (1977).
- [35] J.W. Paschal & D.E. Dorman, Org.magn.Reson. 11, 632 (1978).
- [36] a) V. Markowski, G.R. Sullivan & J.D. Roberts, J.Amer. chem.Soc. 99, 714 (1977);
b) P. Büchner, W. Maurer & H. Rüterjans, J.magn.Reson. 29, 45 (1978).
- [37] R.v. Ammon & R.D.Fischer, Angew. 84, 737 (1972); 'NMR. Shiftreagents', R.E. Sievers, Ed., Academic Press 1973.
- [38] G. Binsch, J.B. Lambert, B.W. Roberts & J.D. Roberts, J.Amer.chem.Soc. 86, 5564 (1964).
- [39] A.J.R. Bourn & E.W. Randall, Mol.Phys. 8, 567 (1964).
- [40] T. Axenrod, P.S. Pregosin, M.J. Wieder, E.D. Becker, R.B. Bradley & G.W.A. Milne, J.Amer.chem.Soc. 93, 6536 (1971).
- [41] T. Axenrod, M.J. Wieder, G. Berti & P.L. Barili, J.Amer.chem.Soc. 92, 6066 (1970).

- [42] R. Wasylishen, in: 'NMR.Spectroscopy of Nuclei others than Protons', T. Axenrod & G.A. Webb, Eds., Wiley-Interscience 1974.
- [43] S. Nagata, T. Yamabe, K. Hirao & K. Fukui, J.phys.Chem. 79, 1863 (1975).
- [44] V.F. Bystrov, Yu.D.Gavrilov & V.N. Solkan, J.magn. Reson. 19, 123 (1975).
- [45] J.A. Sogn, W.A. Gibbons & E.W. Randall, Biochemistry 12, 2100 (1973).
- [46] R.R. Ernst, J.chem.Phys. 45, 3845 (1966).
- [47] J.M. Schulman & T. Venanzi, J.Amer.chem.Soc. 98, 4701, 6739 (1976).
- [48] Tun Khin & G.A. Webb, Org.magn.Reson. 11, 487 (1978).
- [49] A. Danoff, M. Franzen-Sieveling, R.L. Lichter & S.N. Y. Fanzo-Fee, Org.magn.Reson. 12, 83 (1979).
- [50] W. Schwotzer, Ch. Leuenberger, L. Hoesch, A.S. Dreiding & W.v. Philipsborn, Org. magn.Reson. 9, 382 (1977).
- [51] L.A. Valckx, F.A.M. Borremans, C.E. Becu, R.H.K. De Waele & M.J.O. Anteunis, Org.magn.Reson. 12, 302 (1979).
- [52] a) Tun Khin & G.A. Webb, J.magn.Reson. 33, 159 (1979);
b) H. Schultheiss & E. Fluck, Z.Naturforsch. 32b, 257 (1977).
- [53] K.S. Bose & E.H. Abbott, Inorg.Chem. 16, 3190 (1977).
- [54] J.H. Noggle & R.E. Schirmer, in: 'The Nuclear Overhauser Effect', Academic Press 1979.
- [55] C.S. Irving & A. Lapidot, J.Amer.chem.Soc. 97, 5945 (1975).
- [56] G.C. Levy & I.R. Peat, J.magn.Reson. 18, 500 (1975).
- [57] M. Llinas & K. Wüthrich, Biochim.Biophys.Acta 532, 29 (1978).
- [58] A. Lapidot & C.S. Irving, Biochemistry 18, 704, 1788 (1979); iidem., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 74, 1988 (1977).

- [59] D.A. Netzel & J.B. Lambert, *J.magn.Reson.* 25, 531 (1977).
- [60] G.C. Levy, J.J. Dechter & J. Kowalewski, *J.Amer.chem.Soc.* 100, 2308 (1978).
- [61] G.C. Levy, A. Godwin & C.E. Holloway, *J.magn.Reson.* 34, 327 (1979).
- [62] a) D.D. Saperstein, A.J. Rein, M. Poe & M.F. Leahy, *J.Amer.chem.Soc.* 100, 4296 (1978).
b) P.J. Cayley, J.P. Albrand, J. Feeney, G.C.K. Roberts, E.A. Piper & A.S.V. Burgen, *Biochemistry* 18, 3886 (1979).
- [63] J.P. Hubbell, M.L. Henning, M.E. Grace, C.A. Nichol & C.W. Sigel, in: 'Biological Oxidation of Nitrogen', J.W. Gorrod, Ed., Elsevier 1978.
- [64] a) A.J. Di Gioia, G.T. Furst, L. Psota & R.L. Lichter, *J.phys.Chem.* 82, 1644 (1978);
b) R.O. Duthaler & J.D. Roberts, *J.Amer.chem.Soc.* 100, 4969 (1978).
- [65] J. Dorie, B. Mechin & G. Martin, *Org.magn.Reson.* 12, 229 (1979).
- [66] W.McFarlane & C.J. Turner, *Bull.Soc.Chim.Belg.* 87, 271 (1978).
- [67] L. Stefaniak, *Org.magn.Reson.* 12, 379 (1979).
- [68] a) R. Wagner & W.v. Philipsborn, *Helv.* 53, 299 (1970).
b) J. Riand, M.Th. Chenon & N. Lumbroso-Bader, *J.Amer.chem.Soc.* 99, 6838 (1977).
- [69] I. Yavari & J.D. Roberts, *Org.magn.Reson.* 12, 87 (1979).
- [70] T. Axenrod & M.J. Wieder, *Org.magn.Reson.* 8, 350 (1976).
- [71] A. Albert, in: 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', A.R. Katritzky, Ed., Vol. 1, Academic Press 1963.
- [72] M. Yamazaki, T. Usami & T. Takeuchi, *Nippon Kagaku Kaishi* (1973), 2135.

- [73] W. Städeli, W.v. Philipsborn, A. Wick & I. Kompiš, Helv. 63, 504 (1980).
- [74] D.F. Ewing, Org.magn.Reson. 12, 499 (1979).
- [75] a) L. Stefaniak, Spectrochim.Acta 32A, 345 (1976);
b) Siehe Ref. 12d .
- [76] C.J. Turner & G.W.H. Cheeseman, Org.magn.Reson. 8, 357 (1976).
- [77] a) M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski & Z.W. Wolkowski, Chem.Comm. (1971), 1573;
b) iidem., Tetrahedron Letters (1971), 1653;
c) M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski & G.A. Webb, J.Cryst.Mol.Struct. 5, 141 (1975).
- [78] A.A. Chalmers & K.G.R. Pachler, J.chem.Soc.Perkin II (1974), 748.
- [79] R.E. Rondeau & R.E. Sievers, Analyt.Chemistry 45, 2145 (1973).
- [80] H.R. Kricheldorf & W.E. Hull, Makromol.Chem. 181, 507 (1980).
- [81] C.G. Overberger, I.C. Kogon & R. Minin, Org.Synth. 35, 58 (1955).
- [82] D.J. Brown, E. Hoerger & S.F. Mason, J.chem.Soc. (1955), 4035.
- [83] E.J. Modest, S. Chatterjee & H.K. Protopapa, J.org. Chem. 30, 1837 (1965).
- [84] B. Roth & J.Z. Strelitz, J.org.Chem. 35, 2696 (1970).
- [85] W.C.J. Ross, J.chem.Soc. (1948), 1133.
- [86] J.C. Craig & K.K. Purushothaman, J.org.Chem. 35, 1721 (1970).
- [87] G. Rey-Bellet & R.Reiner, Helv. 53, 945 (1970).
- [88] a) H.E. Biegelow & D.B. Robinson, Org.Synth.Coll.Vol. 3, 103 (1955);
b) L. Hoesch & H.P. Weber, Helv. 60, 3023 (1977).
- [89] A. Schönberg, in: 'Preparative Organic Photochemistry', Springer-Verlag 1968, p. 62.

- [90] I.I. Schuster, S.H. Doss & J.D. Roberts, *J.org.Chem.* 43, 4693 (1978).
- [91] W. Schwotzer & W.v. Philipsborn, *Helv.* 60, 1501 (1977).
- [92] M. Allen & J.D. Roberts, *J.org.Chem.* 45, 130 (1980).
- [93] R.E. Botto & J.D. Roberts, *J.org.Chem.* 44, 140 (1979).
- [94] T. Axenrod, P. Mangiaracina & P.S. Pregosin, *Helv.* 59, 1655 (1976).
- [95] O.W. Kolling, *Analyt.Chemistry* 51, 1324 (1979).
- [96] a) I.I. Schuster, C. Dyllick-Brenzinger & J.D. Roberts, *J.org.Chem.* 44, 1765 (1979);
b) I.I. Schuster & J.D. Roberts, *J.org.Chem.* 44, 3864 (1979).
- [97] J.P. Guesnard & G.J. Martin, *Org.magn.Reson.* 12, 263 (1979).
- [98] J. Homer, in: 'Applied Spectrosc.Rev', E.G. Brame, Ed., Dekker 1975, Vol 9, p. 1 ff.
- [99] a) S. Ehrenson, R.T.C. Brownlee & R.W. Taft, in: 'Progress in Physical Organic Chemistry', A. Streitwieser jr. & R.W. Taft, Eds., Wiley-Interscience, 1973, Vol. 10, p. 1. ff;
b) P.R. Wells, S. Ehrenson & R.W. Taft, *ibid.* 6, 147 (1968).
- [100] P.R. Bevington, in: 'Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences', McGraw-Hill 1969, p. 164 ff.
- [101] B.L. van der Waerden, in: 'Mathematische Statistik', Springer Verlag 1971, p. 124 ff.
- [102] L.P. Hammett, in: 'Physikalische Organische Chemie', Verlag Chemie 1973, p. 352 ff.
- [103] L. Onsager, *J.Amer.chem.Soc.* 58, 1486 (1936).
- [104] R.W. Taft, E. Price, I.R. Fox, I.C. Lewis, K.K. Andersen & G.T. Davis, *J.Amer.chem.Soc.* 85, 709 (1963).
- [105] a) L.E. Sutton, in: 'Interatomic Distances', Chemical Society 1958, p. 140;
b) R.W.G. Wyckoff, in: 'Crystal Structures', Wiley-Inter-

- science 1971, Vol. 6, Part. 2, p. 99 ff;
c) 'Structure Reports', J. Trotter, Ed., Bohn,
Scheltema & Holkema, Vols. 20, 41B & 42B.
- [106] a) M.J. Kamlet, J.L. Abboud & R.W. Taft, J.Amer.chem.
Soc. 99, 6027 (1977);
b) R.W. Taft & M.J. Kamlet, *ibid.* 98, 2886 (1976).
- [107] 'Handbook of Chemistry and Physics', R.C. Weast, Ed.,
CRC-Press.
- [108] D. Todd, J.Amer.chem.Soc. 71, 1353 (1949).
- [109] J. Riand, Thèse de Doctorat d'Etat, Université P. et
M. Curie, Thiais-Paris (1978).
- [110] D.M. Grant & W.M. Litchman, J.Amer.chem.Soc. 87, 3994
(1965).
- [111] R.L. Kisliuk & W. Sakami, J.Amer.chem.Soc. 76, 1456
(1954); R.L. Blakley, Biochem.J. 58, 448 (1954).
- [112] M. Viscontini & J.H. Bieri, *Helv.* 55, 21 (1972).
- [113] M.J. Osborn, P.T. Talbert & F.M. Huennekens, J.Amer.
chem.Soc. 82, 4921 (1960).
- [114] R.G. Kallen & W.P. Jencks, J.Biol.Chem. 241, 5851
(1966).
- [115] M. Poe, L.M. Jackman & S.J. Benkovic, Biochemistry 18,
5527 (1979).
- [116] R. Kalbermatten, W. Städeli, J.H. Bieri & M. Viscontini,
Manuskript in Vorbereitung.

CURRICULUM VITAE

Am 8. Januar 1950 wurde ich, Werner Hans Städeli, als Bürger von Zürich und Horgen/ZH, in Zürich geboren.

Hier besuchte ich die Primar- und zwei Jahre Sekundarschule. 1965 trat ich in die Kantonale Oberrealschule (Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium) über, welche ich 1969 mit der Matura (Typ C) abschloss. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich mit dem Hauptfach Chemie. Die Diplomarbeit führte ich unter der Leitung von Prof. W. von Philipsborn aus; die Abschlussprüfung für das Diplom bestand ich im Sommer 1976. Danach begann ich, ebenfalls unter der Leitung von Prof. W. von Philipsborn, mit der vorliegenden Dissertation.

Vom September 1976 bis zum Oktober 1977 war ich Stipendiat des "Fonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie". Ab Oktober 1977 bekleidete ich eine Kantonale Assistentenstelle am Organisch-Chemischen Institut.

Während meiner Ausbildung besuchte ich Vorlesungen und Kurse bei folgenden Dozenten:

K. Bernauer, E. Brun, A.S. Dreiding, C.H. Eugster, H. Fischer, H-J. Hediger, H. Heimgartner, W. Heinzelmann, H. Labhart, F. Laves, W. Ludwig, Frau V. Meyer, H.R. Oswald, W. von Philipsborn, H. Schmid, H. Staub, M. Viscontini, B.L. van der Waerden, G. Wagnière, F. Waldner, H. Werner.

